Ministero della Salute

Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Test prognostici multigenici (TPM) per guidare la decisione sulla chemioterapia adiuvante nel trattamento del tumore alla mammella in stadio precoce*

*Report di adattamento e aggiornamento: EUnetHTA report 2018. Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer Project ID: OTCA04.

Versione 3.0, 14.04.2020

Questo rapporto deve essere citato come:

Paone S, Amicosante A.M.V, Di Maria E, Gillespie F, Lo Scalzo A, Migliore A, Pronzato P, Sapino A. Test prognostici multigenici (TPM) per guidare la decisione sulla chemioterapia adiuvante nel trattamento del tumore alla mammella in stadio precoce. Agenas. Roma, Aprile 2020.

Storia del documento

Versione	Data	Descrizione
V1.0	04/02/2019	Prima Bozza
V1.1	20/02/2019	Revisione della prima bozza effettuata da tutti gli autori
V1.2	03/04/2019	Versione dopo revisione esterna
V1.3	06/05/2019	Revisione della bozza effettuata dal/dai revisore interno Agenas
V2.0	15/05/2019	Consegna del report Ministero della Salute per consultazione pubblica
V2.1	03/10/2019	Revisione documento post consultazione pubblica
V3.0	14/04/2020	Report finale post consultazione

Contributi

Autori

Simona Paone[1], Anna Maria Vincenza Amicosante[1], Emilio Di Maria[2], Francesca Gillespie[1], Alessandra Lo Scalzo[1], Antonio Migliore[1], Paolo Pronzato[3], Anna Sapino[4].

[1] Ufficio HTA: Innovazione e Sviluppo a supporto delle Regioni. Agenas - Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, via Puglie 23, 00187 Rome (Italia)
[2] Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova; SSD Genetica Medica, EO Ospedali Galliera, Genova
[3] Policlinico San Martino, Genova
[4] Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, FPO-IRCCS, Istituto di Ricerca e Cura del Cancro, Candiolo Torino, come primario Anatomia Patologica e Direttore Scientifico.

Per informazioni

hta@agenas.it

Esperti clinici

Emilio Di Maria – Genetista Medico - Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Genova; SSD Genetica Medica, EO Ospedali Galliera, Genova

Paolo Pronzato – Oncologo - Direttore Oncologia Medica 2 - Policlinico San Martino, Genova

Anna Sapino – Anatomopatologa - UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO - professore ordinario in convenzione con Fondazione del Piemonte per l'Oncologia, FPO-IRCCS, Istituto di Ricerca e Cura del Cancro, Candiolo Torino, come primario Anatomia Patologica e Direttore Scientifico.

Revisore interno

Laura Velardi – Dirigente Ufficio HTA: Innovazione e Sviluppo a supporto delle Regioni – Agenas – Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali

Revisore esterno

Daniela Turchetti – Oncologo e Genetista Medico. Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna; UO Genetica Medica, AOU di Bologna Policlinico S. Orsola-Malpighi.

Ringraziamenti

Si ringraziano: Tom Jefferson (autore e coordinatore scientifico fino al 30/11/2019); Patrizia Brigoni (ricerche bibliografiche); Maria Rosaria Perrini (partecipazione alle fasi di elaborazione del protocollo di ricerca); Antonella Cavallo (supporto amministrativo); Mario del Giacco (supporto amministrativo); i produttori Agendia, Genomic Health, Myriad Genetics.

Dichiarazione del conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non ricevere benefici o danni dalla pubblicazione del presente report. Nessuno degli autori ha o ha posseduto azioni, prestato consulenza o avuto rapporti personali con alcuno dei produttori dei dispositivi valutati in questo documento.

Finanziamento

Agenas e Ministero della Salute.

INDICE

Sommario 8

Abstract 10

Introduzione 12

1. Obiettivi e domande di ricerca 14

2. Problema di salute 15

2.1 Metodi 15

2.2 Risultati 15

2.2.1 Il tumore alla mammella 15

2.2.2 Popolazione target 16

2.2.3 Decorso della malattia 16

2.2.4 Diagnosi e stadiazione 17

2.2.5 Trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale 19

2.2.6 Conseguenze della malattia sulla società e sulla paziente 21

Bibliografia 23

3. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia 24

3.1 Metodi 24

3.2 Risultati 25

3.2.1 Descrizione della tecnologia 25

3.2.2 Stato regolatorio 33

3.2.3 Investimenti richiesti 34

3.2.4 Formazione degli operatori 36

3.2.5 Rimborso della tecnologia 38

3.3 Discussione 40

Bibliografia 41

4. Utilità clinica dei TPM 42

4.1 Metodi 42

4.2 Risultati 43

4.2.1 Descrizione degli studi clinici controllati randomizzati (RCT) inclusi 44

4.2.2 Descrizione documenti di sintesi/HTA 51
4.3 Discussione 55
Bibliografia 57
5. Costi e valutazione economica 58
5.1 Metodi 58
5.2 Risultati 59
5.2.1 Revisione della letteratura 59
5.2.1 Il costo dei TPM in Italia 76
5.3 Discussione 77
Bibliografia 78
6. Conclusioni 79
Appendice 1 – Strategia di ricerca utilità clinica TPM 80
Appendice 2 – Studi economici esclusi dall'aggiornamento 83
Lista delle sigle e delle abbreviazioni 84

Sommario

Introduzione

Il tumore al seno rappresenta un importante problema di salute pubblica nel mondo. In Europa l'incidenza stimata nella popolazione è pari a 94,2/100.000 con una mortalità di 23,1/100.000. La gestione del carcinoma al seno in fase precoce si basa principalmente sul trattamento locoregionale attraverso la sola chirurgia o in combinazione con la radioterapia. Una gestione ottimale prevede anche il trattamento di metastasi occulte o subcliniche con terapia sistemica adiuvante. La chemioterapia adiuvante previene principalmente le metastasi iniziali e, generalmente, viene consigliata se il beneficio di sopravvivenza a 10 anni è almeno del 3%. Esiste, inoltre, un rischio continuo di recidiva a distanza (dopo 5 anni) per cui risulta rilevante la valutazione del suddetto rischio nelle donne con carcinoma mammario in fase iniziale. Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi test di espressione genica quali strumenti prognostici per prevenire l'iper-trattamento adiuvante che comporta un rischio di tossicità tardiva e una diminuzione della qualità della vita (QoL). Il vantaggio nell'impiego dei test prognostici multigenici (TPM) consiste nella possibilità di una selezione ottimale dei soggetti, evitando/limitando in tal modo l'esposizione agli effetti tossici della chemioterapia adiuvante nelle pazienti che non ne ricevono un beneficio clinico.

Obiettivo

Analizzare il valore aggiunto, in termini di sopravvivenza e qualità della vita, fornito dai TPM nella decisione di sottoporre o meno a chemioterapia adiuvante le pazienti con diagnosi di carcinoma della mammella in stadio precoce.

Metodi

Adattamento al contesto nazionale e aggiornamento di un report internazionale prodotto in ambito dell'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). La base informativa è stata l'analisi della letteratura scientifica pubblicata, le informazioni provenienti dai flussi informativi nazionali e dai produttori dei TPM e le opinioni degli esperti coinvolti. Gli ambiti di valutazione sono stati quelli dell'efficacia, della sicurezza, dei costi e dell'utilizzo della tecnologia.

Risultati

L'uso dei TPM nelle pazienti con tumore alla mammella in stadio precoce, ER+, HER2- e LN- consente di distinguere donne con punteggio di rischio di recidiva intermedio nelle quali il beneficio della chemioterapia associata alla terapia ormonale è simile in termini di sopravvivenza alla sola terapia ormonale. Nelle pazienti con LN+ la capacità prognostica è risultata statisticamente significativa o borderline. L'unico studio RCT che riporta una non inferiorità della sola terapia ormonale rispetto alla chemioterapia adiuvante, in associazione con quella ormonale con un follow-up a 9 anni, è lo studio TAILORx che utilizza il test Oncotype DX®. L'analisi dei sottogruppi ha

identificato le pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare dello screening con il test prognostico multigenico dalle pazienti che hanno minore probabilità e in alcuni casi potrebbero essere danneggiate da chemioterapia non necessaria.

Lo studio randomizzato MINDACT, che utilizza MammaPrint®, è basato sull'utilizzo di Adjuvant! Online (AO!) come classificazione di rischio. AO! non è attualmente più disponibile nella versione online e, per le finalità di questo report, non rispecchia l'uso corrente. Tuttavia, i risultati confermano l'utilità dei TPM nella personalizzazione della scelta terapeutica seppur con un follow up di soli 5 anni. Per i test EndoPredict® e Prosigna® le prove che supportano il vantaggio del potere prognostico aggiuntivo dei TPM rispetto alla sola valutazione clinica del rischio nel tumore alla mammella in stadio precoce ER+, HER2-, LN-, provengono da studi osservazionali. Nel contesto italiano, i TPM non sono inclusi nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e pertanto il loro costo è attualmente a carico delle pazienti.

Abstract

Introduction

Breast cancer is a relevant public health problem worldwide. In Europe, the estimated incidence in the population is 94.2/100,000 with a mortality of 23.1/100,000 [EUnetHTA REPORT]. The management of early stage breast cancer is mainly based on loco-regional treatment through surgery alone or in combination with radiotherapy. Optimal management also involves the treatment of occult or subclinical metastases with adjuvant systemic therapy. In recent years, prognostic tools have been developed to prevent over-treatment with adjuvant chemotherapy. The claimed benefit of multigenic prognostic tests is to have additional information (typically expressed through risk levels or scores) in terms of clinical outcome (development of metastases at 10 years) allowing an optimal selection of patients to avoid the toxic effects of adjuvant chemotherapy in patients who would not have a clinical benefit from it.

Objective

To analyse the added value, in terms of survival and quality of life, provided by the use of multigenic prognostic tests in the decision whether or not to prescribe adjuvant chemotherapy to patients diagnosed with early-stage breast cancer.

Methods

An international report produced by the European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) was adapted to the Italian context and updated. The knowledge base was the analysis of the published scientific literature, information coming from national database and manufacturers and the opinions of experts involved in the project. The assessment analysed the effectiveness, safety, costs and use of technology.

Results

Multigenic prognostic tests in patients with early-stage breast cancer, ER+, HER2- and LN- showed that, in terms of survival, the benefit of hormone therapy is not inferior to hormone and chemotherapy combined at 9 years for women with an intermediate recurrence risk.

In patients with LN+ the prognostic ability was statistically significant or borderline. The only RCT study that reports a non-inferiority of hormonal therapy compared to a combination of adjuvant and hormonal chemotherapy at 9-year follow-up, is the TAILORx study that used the Oncotype DX® test. Subgroup analysis identified those patients who are most likely to benefit from multigenic prognostic screening from those who are least likely and in certain cases be damaged by unnecessary chemotherapy. The randomized MINDACT study, which uses MammaPrint®, is based

on the use of Adjuvant! Online (AO) as a risk classification that is currently no longer available in the online version and which, for the purposes of this report, does not reflect current use However the results confirm the usefulness of TPM in the personalization of the therapeutic choice, even if with only a 5 years follow up. For EndoPredict® and Prosigna® and MammaPrint® tests the evidence, which support the concept of the additional prognostic power of multigenic prognostic tests compared to clinical risk assessment only in early breast cancer ER+, HER2-and LN- come from observational studies. In the Italian context, the multigenic prognostic tests are not included within the Essential Assistance Levels (LEA) and therefore their cost is supported borne by patients.

Introduzione

Il presente lavoro è stato sviluppato, nell'ambito di una collaborazione tra Agenas e Ministero della Salute, come adattamento al contesto italiano di un rapporto di HTA prodotto all'estero e disponibile in lingua inglese. Questo processo, noto come "adaptation", è finalizzato ad utilizzare, come base di prove, report di HTA già pubblicati allo scopo di adattarli al contesto nazionale evitando duplicazioni e permettendo un risparmio di risorse. La tecnologia da sottoporre a valutazione è stata selezionata mediante un processo di segnalazione e prioritizzazione. Le segnalazioni, filtrate in base alla completezza delle informazioni, sono state sottoposte alla Cabina di Regia, istituita presso il Ministero della Salute, che ne ha effettuato la prioritizzazione per la valutazione. Come introdotto, il rapporto si sarebbe dovuto sviluppare come documento di adattamento al contesto italiano di un report prodotto in ambito collaborativo EUnetHTA. Tuttavia, sin dalla produzione del protocollo di ricerca e dalla fase di consultazione con gli esperti clinici, è emerso che le assunzioni fatte dagli autori del documento di origine non erano completamente adattabili e trasferibili al contesto italiano. Il report EUnetHTA, infatti, aveva limitato lo studio solo a MammaPrint®, l'unico test per il quale, al momento in cui è stata effettuata la valutazione, erano disponibili prove, provenienti da letteratura *peer reviewed*, di utilità clinica su un'intera popolazione (popolazione affetta da carcinoma della mammella in stadio precoce).

Al fine di garantire una valutazione più appropriata al contesto italiano si è scelto di estendere la valutazione a tutti i TPM disponibili nel nostro paese. Oggetto del presente report sono pertanto i test di espressione genica (forniti in service o come kit) basati sul profilo di espressione di più geni nel tessuto tumorale impiegati a scopo prognostico. La denominazione "test prognostici multigenici" (TPM) è stata definita dagli autori nell'ambito del presente documento. Il documento di adattamento e aggiornamento è stato prodotto seguendo il "Manuale delle procedure HTA" di Agenas [http://www.agenas.it/images/agenas/hta/Manuale_procedure_HTA.pdf] e le procedure definite dal "Piano triennale di prevenzione della corruzione e per la Trasparenza 2018/2020". La struttura scientifica del rapporto oggetto di adattamento segue, invece, la struttura logica del Core Model® EUnetHTA application for "Medical and surgical procedures" (versione 3.0). Il Core Model® è uno dei prodotti della collaborazione EUnetHTA, Network cui Agenas partecipa dal 2006. Si tratta di uno strumento che guida il ricercatore nella sintesi delle prove scientifiche, in cui vengono descritti tutti gli elementi che una valutazione di HTA dovrebbe contenere e la metodologia da seguire per la valutazione delle varie aree d'impatto. Obiettivo di tale strumento è conformare, strutturare, presentare e riassumere le prove reperite utilizzando un formato comune a livello

internazionale, per favorire lo scambio di informazioni e fornire le basi per una più facile collaborazione tra le diverse agenzie di HTA. Il Core Model® è articolato in Domain (domini), ovvero macro-ambiti di ricerca, che vengono declinati in Assessment Element - AE (elementi di valutazione), ossia le domande di ricerca a cui rispondere all'interno dei singoli ambiti di valutazione.

Gli ambiti di valutazione del Core Model® sono 9:

1. Problema di salute e uso corrente della tecnologia
2. Descrizione e caratteristiche della tecnologia
3. Sicurezza
4. Efficacia clinica
5. Costi e valutazione economica
6. Considerazioni etiche
7. Aspetti organizzativi
8. Prospettiva dei pazienti e dimensione sociale
9. Aspetti legali

1. Obiettivi e domande di ricerca

Il presente documento si pone l'obiettivo di analizzare il valore aggiunto, in termini di sopravvivenza e qualità della vita, fornito dai TPM nella decisione di sottoporre o meno a chemioterapia adiuvante le pazienti con diagnosi di carcinoma della mammella in stadio precoce.

Policy question: Qual è il valore aggiunto, in termini di esiti clinici (sopravvivenza e qualità della vita), fornito dai Test Prognostici Multigenici (TPM) nella decisione di sottoporre o meno a chemioterapia adiuvante pazienti con diagnosi di carcinoma della mammella in stadio precoce?

Research question:

Qual è la diffusione dei TPM in Italia?

Qual è il percorso che porta alla selezione delle pazienti che devono effettuare i TPM?

Quali sono le prove di utilità clinica relative ai TPM?

Quali sono i costi associati all'esecuzione dei TPM e/o al percorso del paziente?

Sulla base delle domande di ricerca sono stati selezionati gli elementi di valutazione (AE) specifici per ciascuno dei seguenti ambiti:

10. Problema di salute
11. Descrizione della tecnologia, aspetti regolatori e uso corrente della tecnologia
12. Utilità clinica
13. Costi e valutazione economica

2. Problema di salute

Domande di ricerca

ID	AE (domanda di ricerca)
A0002	Qual è la malattia oggetto di questa valutazione?
A0007	Qual è la popolazione target in questa valutazione?
A0023	Quante persone appartengono alla popolazione target?
A0005	Quali sono i sintomi e l'impatto della malattia per la paziente?
A0004	Qual è il decorso naturale della malattia?
A0006	Quali sono le conseguenze della malattia per la società?
A0024	Come viene diagnosticato e classificato il tumore al seno?

2.1 Metodi

Il presente capitolo è stato elaborato adattando il report EUnetHTA per la parte di descrizione della condizione clinica e delle statistiche internazionali.

2.2 Risultati

2.2.1 Il tumore alla mammella

Nel 2012, il tumore alla mammella presenta un'incidenza nei Paesi europei di 94,2/100.000 con una mortalità di 23,1/100.000 [EUnetHTA REPORT]. Il diffondersi dello screening per la diagnosi precoce del carcinoma alla mammella ha permesso di abbassare il tasso di mortalità per questa patologia e migliorare trattamento e percorsi di assistenza. Nel complesso, la prognosi è relativamente buona e circa l'80% delle pazienti con carcinoma alla mammella ha una sopravvivenza oltre i 10 anni dalla prima diagnosi. Nelle donne con una diagnosi di carcinoma allo stadio I e II, la sopravvivenza complessiva a 5 anni è dell'87-98% e quella a 10 anni è del 78-94%. La diagnosi di stadio III e IV è correlata a tassi di sopravvivenza del 65-85% e 46-76%, rispettivamente [EUnetHTA report] (A0002).

Nello stadio iniziale, il carcinoma alla mammella può non essere sintomatico; i segni e i sintomi si manifestano quando il tumore si sviluppa tanto da far percepire la presenza di noduli al seno o quando esso si è diffuso in altre parti del corpo. Il peso della malattia è comunque significativo e può essere quantificato in Quality-Adjusted Life Years (QALYs) o Disability-Adjusted Life Years (DALYs), entrambi misurabili in anni di vita persi a causa della malattia. Gli anni di vita in salute

persi per disabilità sono caratterizzati anche dagli effetti collaterali durante e dopo i trattamenti (per esempio dopo la radioterapia, la chemioterapia o le terapie ormonali, cambiamenti potenziali nella menopausa e linfedema). La maggior parte del peso della malattia (70%) è causato dalla morte prematura per carcinoma mammario: le metastasi localizzate a distanza sono responsabili della maggior parte delle morti per tumore al seno (A0005).

2.2.2 Popolazione target

La popolazione target è rappresentata da pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce (*early breast cancer*). Si tratta di un tumore invasivo che è circoscritto alla mammella e/o che si è diffuso ad un numero limitato di linfonodi ascellari ma non ha prodotto metastasi in altre parti del corpo. Il carcinoma tende ad essere una malattia che insorge in età avanzata con circa un quarto dei tumori della mammella che si verifica prima dei 50 anni e per meno del 5% prima dei 35 anni. La prevalenza stimata a cinque anni (percentuale di pazienti sopravvissute dopo cinque anni dalla diagnosi) in Europa nel 2012 era di 1,8 milioni di casi [EUnetHTA Report]. Il 90% aveva più di 45 anni e la maggior parte (70%) aveva più di 60 anni.
In due terzi delle pazienti affette da tumore della mammella, il tumore è positivo ai recettori ormonali; inoltre se diagnosticate nella fase iniziale della malattia, hanno una sopravvivenza complessiva di 10 anni dopo la diagnosi. Quindi, preservare la qualità della vita e la sopravvivenza delle donne portatrici di carcinoma mammario sono diventati obiettivi importanti nella gestione della malattia. Di fatto, le pazienti vivono abbastanza a lungo da essere a rischio di effetti collaterali a lungo termine dovuti al trattamento e di sviluppare cause concomitanti di morbilità e morte come le malattie cardiovascolari (A0007- A0023) [EUnetHTA Report].

2.2.3 Decorso della malattia

Nonostante il buon tasso di sopravvivenza che si registra in generale nella popolazione con diagnosi precoce di carcinoma alla mammella, i medici hanno da tempo riconosciuto che il decorso naturale della malattia può essere eterogeneo, così come la capacità individuale di risposta alle terapie antitumorali. In contrasto con la recidiva locoregionale, le metastasi distanti rappresentano una malattia praticamente incurabile, poiché hanno un tasso di mortalità prossimo al 100%. Esiste, tuttavia, una relazione complessa tra l'insorgenza di una recidiva a distanza e il rischio di morte dovuto ad essa. Le metastasi distanti e ad esordio tardivo che si verificano dopo cinque anni dall'intervento primario, sono spesso associate ad una prognosi migliore rispetto alle metastasi a insorgenza precoce che si verificano entro i primi cinque anni dopo l'intervento chirurgico primario.

Il rischio annuale di recidiva a distanza ha un picco massimo nel secondo anno dopo l'intervento chirurgico primario, ma rimane tra il 2-5% dal quinto al ventesimo anno [EUnetHTA Report].
Circa la metà di tutti le pazienti con recettore ormonale (HR) positivo e un carcinoma HER2-negativo che vanno incontro a recidiva, sviluppano la stessa dopo 5 anni. I pazienti con linfonodi interessati dalla malattia tendono ad avere rischi di recidiva annuali più elevati rispetto ai pazienti con tumori linfonodo-negativi. Nei primi anni successivi al trattamento primario, il rischio di recidiva è più alto nei pazienti con tumori ER-negativi, ma da cinque a otto anni dopo la diagnosi, il loro rischio annuale di recidiva scende al di sotto del livello dei tumori ER-positivi. La recidiva del tumore alla mammella può verificarsi fino ad oltre 20 anni dopo la diagnosi iniziale, in particolare nei pazienti con carcinoma HR-positivo (A0004) [EUnetHTA Report].

2.2.4 Diagnosi e stadiazione

La diagnosi di carcinoma mammario si basa su una triplice valutazione: clinica, di imaging e istopatologica tissutale. La valutazione istopatologica del tessuto tumorale dopo l'intervento chirurgico permette una diagnosi definitiva di carcinoma mammario precoce. Quest'ultima fornisce informazioni sui fattori prognostici che potrebbero indicare la presenza di metastasi occulte. Fattori prognostici indipendenti sono la dimensione del tumore, lo stato linfonodale, il grado istologico. [EUnetHTA Report].
Inoltre, vengono valutati con metodica immunoistochimica (IHC) l'espressione dei recettori ormonali (recettori per estrogeni - ER, e per progesterone - PR), lo stato di amplificazione del gene del recettore 2 del fattore umano di crescita epiteliale (HER2) e l'espressione della relativa proteina. Oltre ad essere prognostici, questi fattori predicono le risposte alle terapie endocrina e mirata all'HER2. I marcatori della proliferazione, come Ki67, possono fornire ulteriori informazioni prognostiche [EUnetHTA Report]., ma sembra che non ci sia consenso sulle soglie e non sia stato dimostrato che siano correlate alla risposta chemioterapica [Curigliano G 2017; Sabiani L, 2016].
Nel carcinoma mammario allo stadio iniziale, le valutazioni di routine della stadiazione sono rivolte in particolare alla malattia locoregionale. Dato che le metastasi distanti sono molto rare nella fase iniziale della malattia, esami di laboratorio completi (compresi i marcatori tumorali) e la stadiazione radiologica non sono utili al paziente [EUnetHTA Report].
L'attuale stadiazione del carcinoma mammario si basa sul sistema TNM (Tumore-Linfonodi-Metastasi). Per il carcinoma alla mammella, le diverse combinazioni di TNM corrispondono a cinque stadi che indicano il carico tumorale e l'estensione della malattia: lo stadio 0 corrisponde al carcinoma in situ, gli stadi da I a III indicano una malattia invasiva con dimensioni del tumore (stadio T) fino a 5 cm e/o diffusione del tumore limitato ai linfonodi locoregionali (stadio N), lo stadio IV corrisponde alla diffusione del carcinoma a tessuti e organi distanti (stadio M1: metastasi

distanti) [EUnetHTA Report]. Stadio I, stadio IIA, stadio IIB e stadio IIIA descrivono il carcinoma mammario in fase iniziale: T1-2 (dimensione del tumore 2-5 cm) e T3 operabile (in caso di tumori più grandi di 5 cm) e N0-1 (la malattia si è diffusa ai linfonodi) e M0 (nessuna metastasi a distanza) (A0024).

2.2.5 Trattamento del carcinoma mammario in fase iniziale

La gestione del carcinoma mammario allo stadio iniziale si basa principalmente sul trattamento chirurgico locoregionale da solo o in combinazione con la radioterapia. Una gestione ottimale include anche il trattamento con terapia sistemica adiuvante delle metastasi occulte o subcliniche (cioè metastasi non rilevabili alla diagnosi). In generale, la terapia adiuvante viene consigliata se il beneficio di sopravvivenza a 10 anni è almeno del 3%. La soglia è fissata al 3% per superare l'incidenza di tossicità grave, che è circa del 2% [EUnetHTA report].

La chemioterapia adiuvante previene principalmente le metastasi iniziali. Tuttavia, esiste un rischio continuo di recidiva a distanza dopo cinque anni. Questo specialmente nel caso del carcinoma mammario ER positivo/HER2 negativo, in cui le recidive si verificano dopo cinque anni in circa la metà di tutti i casi di recidiva a distanza [EUnetHTA report]. Non è chiaro se la chemioterapia adiuvante prevenga effettivamente queste recidive tardive. A questo riguardo una overview effettuata dall'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) nel 2005 ha evidenziato che il beneficio relativo della chemioterapia adiuvante è simile in tutti i sottogruppi indipendentemente da età, stadio, livello istopatologico e stato di ER. Tuttavia, i dati della stessa overview effettuata dall'EBCTCG nel 2012 suggeriscono che il beneficio assoluto sia maggiore per i sottogruppi ad alto rischio di recidiva [EUnetHTA report]. La meta-analisi EBCTCG 2012 ha inoltre suggerito che la maggioranza delle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale non beneficia della chemioterapia adiuvante (27,6% di mortalità per carcinoma mammario a 10 anni con la sola terapia endocrina rispetto al 21,5% con la terapia chemio-endocrina), confermando la necessità di identificare, sulla base di evidenze scientifiche validate, il sottogruppo di pazienti che traggono effettivo beneficio dalla chemioterapia.

La valutazione del presente report si concentra sulla chemioterapia adiuvante.

Valutazione del rischio e pianificazione della chemioterapia adiuvante

Le decisioni terapeutiche sulla gestione della terapia adiuvante si basano su stime del rischio. Con le attuali strategie di trattamento, circa il 30% delle donne con diagnosi di carcinoma mammario allo stadio iniziale svilupperà un tumore metastatico e a quel punto esso diventa praticamente incurabile. Nel carcinoma mammario in stadio iniziale, dato che il tasso di mortalità da malattia metastatica è vicino al 100%, si è avuta una forte spinta all'uso della terapia sistemica adiuvante. Tuttavia, la possibilità di metastasi occulte al momento della diagnosi non è uguale in ogni paziente. Circa il 60-70% delle pazienti con carcinoma mammario in fase precoce sembra essere libero da metastasi subcliniche alla diagnosi e non sviluppa metastasi a distanza quando riceve il solo trattamento locoregionale [EUnetHTA Report]. La profilazione del rischio è necessaria per

decidere se una paziente dovrà fare o meno la chemioterapia adiuvante poiché ci sono diverse probabilità di trarre beneficio dalla terapia sistemica (A0025).

Storicamente, la giovane età, la dimensione del tumore e lo stato linfonodale ascellare sono fattori prognostici importanti rispetto alla recidiva della malattia. I tumori più grandi e un numero multiplo di linfonodi positivi portano ad una prognosi sfavorevole. Tuttavia, sembra esistere un sottogruppo di pazienti con piccoli tumori che sono ad alto rischio di recidiva a distanza. Allo stesso modo, le pazienti con un numero limitato di linfonodi positivi (fino a tre) possono rappresentare un sottogruppo di donne con malattia linfonodale con un rischio basso di recidiva a distanza (simile a quello della malattia linfonodo-negativa).

I cosiddetti tumori "triplo-negativi" (ER-, PR- e HER2-negativi) formano un sottogruppo con capacità metastatica precoce. I tumori ER-positivi sono considerati avere una prognosi meno dolente, in quanto sono sensibili alla terapia ormonale. Oltre all'eterogeneità clinica, studi di espressione genica hanno anche mostrato che esiste una eterogeneità molecolare del carcinoma alla mammella (si veda la Tabella A3 nell'Appendice 1 del report EUnetHTA).

Sottotipi di carcinoma mammario che hanno una diversità molecolare "intrinseca" possono ora essere riconosciuti all'interno dello spettro dei tumori alla mammella. Questi sottotipi vanno da quelli con sopravvivenza favorevole a lungo termine (carcinoma mammario tipo Luminal A) a tumori con sopravvivenza a lungo termine significativamente peggiore (tumori HER2-positivi e tumori simil-basali tipo Luminal B e spesso triplo-negativi). È stato anche dimostrato che ciascun sottotipo è associato ad una risposta diversa al trattamento con terapia adiuvante. Attualmente, è diventata pratica di routine adeguare i regimi di trattamento al profilo molecolare di un tumore (cioè stato ER, stato PR e stato HER2) considerando anche le caratteristiche clinico-patologiche (età, dimensioni del tumore e grado del tumore).

Le linee guida delle Società scientifiche internazionali (disponibili al momento della stesura del presente report) come la St. Gallen Breast Cancer Conference, ESMO e l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) raccomandano che la chemioterapia adiuvante debba essere presa in considerazione per tutti le pazienti con carcinoma mammario invasivo precoce dopo chirurgia.

Le linee guida sottolineano che il beneficio assoluto per la singola paziente varia sostanzialmente in base all'estensione della malattia e alla biologia intrinseca del tumore (si veda la Figura A1 nell'Appendice 1 del report EUnetHTA). Per migliorare il processo decisionale per la chemioterapia adiuvante, viene citato l'uso di sistemi di classificazione del rischio prognostico come l'Adjuvant! Online (AO!) (al momento della stesura del presente documento AO! non è più disponibile per l'uso) e il Nottingham Prognostic Index (NPI). Sebbene questi algoritmi siano stati studiati a livello internazionale, sono stati sollevati dubbi in merito alla loro applicabilità a popolazioni diverse da quelle utilizzate negli studi. Pertanto, la forza delle raccomandazioni e l'uso dei sistemi sopra citati

(AO! e NPI) varia da paese a paese (A0025). Linee guida più recenti (St Gallen, ESMO, ASCO) raccomandano l'uso dei TPM per supportare la decisione sul ricorso alla chemioterapia adiuvante. Queste linee guida sono state poi modificate a seguito della pubblicazione dei risultati dello studio MINDACT (si veda la Tabella A4 nell'Appendice 1 del report EUnetHTA). La forza delle raccomandazioni della linea guida per l'uso di test prognostici multigenici come il MammaPrint® varia nei diversi paesi e nel tempo è stato osservato un loro uso crescente nella pratica clinica (A0025).

2.2.6 Conseguenze della malattia sulla società e sulla paziente

Le conseguenze del carcinoma alla mammella e del suo trattamento includono l'impatto sul benessere della paziente durante e dopo il trattamento, sulla sua capacità di continuare a lavorare e comprendono i costi legati al trattamento e all'assistenza dovuti all'insorgere di morbilità e disabilità.

L'antraciclina o i protocolli chemioterapici a base di taxani costituiscono, ad oggi, la terapia adiuvante sistemica standard. Inoltre, la HER2-targeted therapy con farmaci come il Trastuzumab può essere indicata per il carcinoma HER2-positivo.

Effetti indesiderati durante la terapia sono nausea, vomito, anoressia, diarrea, soppressione midollare, cistite emorragica, amenorrea, neurotossicità, ecc. Effetti tardivi non frequenti molto seri e potenzialmente mortali sono la tossicità cardiaca ed ematologica [EUnetHTA report] (A0006).

La cardiotossicità dell'antraciclina è ben conosciuta, in particolare a dosi più elevate, così come quella del Trastuzumab per il carcinoma mammario HER2-positivo. La frequenza degli eventi avversi cardiaci è bassa (<1%) ma tali eventi sono spesso mortali: la mortalità cardiaca cumulativa è dello 0,6% (EUnetHTA report, note 48 e 49). I regimi di chemioterapia sequenziale e non a base di antraciclina/trastuzumab riducono il rischio (EUnetHTA report, nota 50). La cardiotossicità tardiva si sviluppa in seguito ad un prolungato periodo asintomatico, con insufficienza cardiaca che si manifesta da un anno a decenni dopo la chemioterapia. I dati a lungo termine suggeriscono che il tasso cumulativo di eventi cardiaci dopo sette anni di follow-up è basso e pari all'1,7% [EUnetHTA report]. Risulta ancora limitata la conoscenza a lungo termine degli effetti tardivi dell'antraciclina in pazienti comunque asintomatiche.

Alcuni studi hanno evidenziato che in pazienti non oncologiche la presenza di disfunzione ventricolare asintomatica da sola accresce il rischio di morte e di disfunzione cardiaca sintomatica [EUnetHTA report]. Nonostante i dati provenienti da trial clinici siano limitati, dati di popolazione raccolti nell'ambito del SEER-Medicare hanno mostrato che le pazienti più anziane hanno un più elevato rischio di eventi cardiaci quando trattate con chemioterapia adiuvante con antraciclina. Oggi, l'età più avanzata, lo scompenso ventricolare sinistro basso ed una storia di ipertensione,

sono riconosciuti essere fattori di rischio di cardiotossicità dovuta al trattamento con antracicline o Trastuzumab (A0006).

Il rischio di leucemia acuta secondaria ad un follow-up di 5-10 anni è del 1-2% per le antracicline, in particolare per regimi che contengono epirubicina [EUnetHTA report].

Il rischio è direttamente collegato alla dose. Il National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) riporta una incidenza cumulativa a 8 anni dello 0,27% per la sindrome mielodisplastica e/o per la leucemia mieloide acuta (AML) a seguito del trattamento adiuvante con doxorubicina e ciclofosfamide [EUnetHTA report]. Il rischio continua a crescere oltre i 5 anni [EUnetHTA report].

Ci sono poche informazioni sul rischio di neoplasia del midollo osseo con regimi non a base di antracicline come docetaxel/ciclofosfamide oppure docetaxel/capecitabina (A0006).

La qualità della vita legata alla salute (Health-Related Quality of Life - HRQoL) è influenzata da un insieme complesso di scelte tra le preferenze individuali sul beneficio di sopravvivenza e gli effetti collaterali della chemioterapia adiuvante.

È ovvio che la qualità della vita delle pazienti che ricevono la chemioterapia adiuvante diminuirà a causa degli effetti collaterali della terapia stessa, sia durante che dopo il trattamento, se confrontata con quella di coloro che non fanno la chemioterapia.

D'altra parte, il trattamento adiuvante può generare effetti clinici ulteriori, oltre alla sopravvivenza. Importanti, oltre agli effetti negativi sulla qualità della vita (Quality of Life – QoL), sono l'ansia, la paura di una ricaduta, le aspettative sugli effetti del trattamento [note EUnetHTA].

Pertanto, oltre alla scelta tra benefici attesi ed effetti collaterali, l'orientamento della paziente verso la chemioterapia adiuvante può avere un impatto rilevante sulla salute correlata alla qualità della vita.

Per valutare l'effetto complessivo di un intervento medico come la chemioterapia adiuvante e, allo stesso modo, evitare la chemioterapia, è necessaria una misura dell'outcome che combini sopravvivenza e QoL, come ad esempio il QALY in cui gli anni di vita guadagnati sono moltiplicati per un peso che riflette la qualità della vita. Tuttavia, pochi studi hanno stimato la qualità della vita correlata alla salute utilizzando misure basate sulle preferenze in questo tipo di terapia.

Bibliografia

Curigliano G, Burstein HJ, E PW, Gnant M, Dubsky P, Loibl S, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol 2017;28(8):1700-12.

EUNETHTA report 2018. Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer Project ID: OTCA04.

Sabiani L, Houvenaeghel G, Heinemann M, Reyal F, Classe JM, Cohen M, et al. Breast cancer in young women: Pathologic features and molecular phenotype. Breast 2016;29:109-16

3. Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia

Domande di ricerca

ID	AE (quesito di ricerca)
B0001	Cosa sono i TPM e gli indicatori prognostici clinico-patologici?
B0002	Qual è il beneficio atteso dai TPM rispetto agli indicatori prognostici clinico-patologici?
B0003	In che fase di sviluppo si trovano i TPM?
A0022	Chi sono i produttori di TPM?
A0018	Sono stati stabiliti chiaramente dei valori di riferimento?
A0020	Per quali indicazioni i TPM hanno ricevuto l'autorizzazione al commercio o la marcatura CE?
B0007	Quali investimenti sono necessari per utilizzare i TPM?
B0009	Quali apparecchiature e forniture sono necessarie per utilizzare i TPM?
B0004	Chi è coinvolto nell'utilizzo dei TPM?
B0013	Che tipo di formazione è richiesta per il personale che utilizza i TPM?
A0021	Come viene rimborsato il costo del TPM?
A0011	Qual è la diffusione dei TPM in Italia?
A0012	Qual è la variabilità di utilizzo tra le regioni o nei vari setting italiani?

3.1 Metodi

Nel presente capitolo viene introdotta e descritta la tecnologia di interesse, i TPM, assieme ai suoi comparatori, gli indicatori prognostici clinico-patologici.

Le caratteristiche tecniche dei TPM, il loro stato regolatorio, le informazioni legate al loro utilizzo e le loro modalità di rimborso sono state descritte sulla base delle informazioni raccolte attraverso un questionario strutturato inviato ai produttori di tali tecnologie (vedi dettagli in Appendice 3.1). I dati raccolti con tale modalità sono stati integrati attraverso ricerche mirate sui siti web dei produttori, comunicati stampa, materiale informativo, documenti di istruzioni per l'uso e banche dati di enti regolatori. I produttori hanno avuto modo di effettuare un controllo sulla correttezza delle informazioni riportate nel presente capitolo prima della pubblicazione del documento. Gli indicatori prognostici clinico-patologici sono stati presentati e descritti utilizzando come fonti le più recenti linee guida e documenti di sintesi (studi di revisione e documenti di HTA).

3.2 Risultati

3.2.1 Descrizione della tecnologia

Come già dettagliatamente descritto nel Capitolo 2 (par. 2.2.5), la scelta terapeutica relativa alle pazienti con tumore alla mammella è basata su variabili clinico-patologiche di natura prognostica, quali età, dimensioni del tumore, presenza di metastasi linfonodali e grado istologico, in aggiunta alla valutazione dei marcatori predittivi di risposta alla terapia, ovvero ER e PR relativamente alla terapia endocrina, e HER2 relativamente all'immunoterapia. Questi fattori possono essere combinati all'interno di specifici algoritmi decisionali che supportano il clinico nella scelta delle diverse modalità di trattamento. In aggiunta a questi ultimi, i TPM vengono proposti in associazione agli indicatori prognostici clinico-patologici e sono dei test molecolari, tipicamente basati su microarray, tecniche di PCR, ibridazione o sequenziamento massivo parallelo del genoma – Next Generation Sequencing (NGS), in grado di analizzare l'espressione di un predeterminato gruppo di geni allo scopo di fornire un profilo genomico (o impronta genomica) caratteristica per quel tumore su quel paziente (B0001).

Il beneficio atteso dei TPM, utilizzati in associazione agli indicatori prognostici clinico-patologici, consiste nell'avere un'informazione aggiuntiva (tipicamente espressa tramite livelli di rischio o punteggi/score) in termini di esito clinico (sviluppo di metastasi a 10 anni) [Reis-Filho, 2011]. Il loro utilizzo potrebbe quindi permettere una selezione ottimale delle pazienti e potrebbe evitare gli effetti tossici della chemioterapia adiuvante in coloro che non ne avrebbero beneficio clinico (B0002).

I TPM sono entrati in uso all'inizio degli anni 2000. I primi ad essere sviluppati sono stati MammaPrint® (Agendia, Inc.) e Oncotype DX® (Genomic Health, Inc.). Successivamente sono stati introdotti EndoPredict® (Myriad Genetics, Inc.) e Prosigna® (NanoString Technologies, Inc.). La differenza tra i vari test dipende principalmente dal modo in cui i marcatori sono stati selezionati. Attualmente le due generazioni di test coesistono sul mercato (B0003) (A0022). Di seguito vengono descritti singolarmente i quattro test appena citati e oggetto del presente rapporto di HTA.

MammaPrint® (dal 2018 MammaPrint®&BluePrint®)

MammaPrint® è un test di espressione genica, sviluppato con tecnologia microarray-RNA, per analizzare il profilo di espressione di 70 geni su un campione costituito da tessuto mammario canceroso acquisito chirurgicamente o mediante biopsia e preparato secondo tecnica FFPE (*formalin-fixed, paraffin-embedded:* tessuto fissato in formalina ed incluso in paraffina). L'analisi di questi 70 geni porta all'identificazione di pazienti con alto o basso rischio di recidiva di tumore alla mammella attraverso un algoritmo proprietario. Fin dalla sua immissione in commercio in Italia nel 2008, il test è stato offerto solo in service centralizzato: a seguito di una richiesta effettuata

attraverso il sito del produttore, l'ospedale riceveva un kit per la spedizione del campione (che dal 2015 consiste in un campione FFPE [Sapino A, 2014]) ai laboratori del produttore (uno ad Amsterdam, Paesi Bassi, e uno in California, USA). Il test non veniva quindi effettuato dal personale ospedaliero locale, il quale si limitava alla preparazione e alla spedizione del campione. Come risultato dell'analisi, MammaPrint® fornisce un indice numerico (MP index) con valori compresi tra -1 e +1. Questo valore è correlato ad un sistema binario di classificazione del rischio genomico (alto o basso; Figura 3.1). Se il risultato del test è "Basso Rischio", il paziente ha una probabilità del ~ 10% (95% CI: 4-15%) di recidiva tumorale entro 10 anni in assenza di un trattamento adiuvante, che sia terapia ormonale o chemioterapia. Se il risultato del test è "Alto Rischio", il paziente ha una probabilità del ~ 29% (95% CI: 22-35%) di recidiva tumorale entro 10 anni in assenza di un trattamento adiuvante (A0018).

Nel corso degli anni, MammaPrint® è stato oggetto di diversi aggiornamenti, legati all'evoluzione della tecnologia microarray. Da febbraio 2018, il produttore ha reso disponibile una nuova versione, denominata MammaPrint®&BluePrint®, che permette di analizzare un ulteriore set di 80 geni (BluePrint®) per individuare il sottotipo tumorale (luminale, basale o HER2). Il test MammaPrint®&BluePrint® fornisce come risultato lo stesso valore continuo (cioè l'MP index) che viene associato ad una classificazione dicotomica dei livelli di rischio (basso/alto) unitamente al sottotipo tumorale. La nuova versione del test è basata su tecnologia NGS. I sottotipi tumorali sono caratterizzati da diversi gradi di aggressività del carcinoma, pertanto la loro identificazione può essere utilizzata per definire il tipo di prognosi e dare indicazioni di risposta alla chemioterapia. Sempre nel 2018, il produttore ha reso disponibile anche un kit per effettuare il test localmente, presso il laboratorio del centro richiedente. Il kit, denominato MammaPrint®&BluePrint® NGS kit, necessita di uno specifico sequenziatore NGS e richiede una particolare procedura di preparazione del campione da analizzare. Tuttavia, qualora il centro richiedente non fosse attrezzato per l'utilizzo del kit, il produttore può fornire il test come servizio centralizzato (B0003).

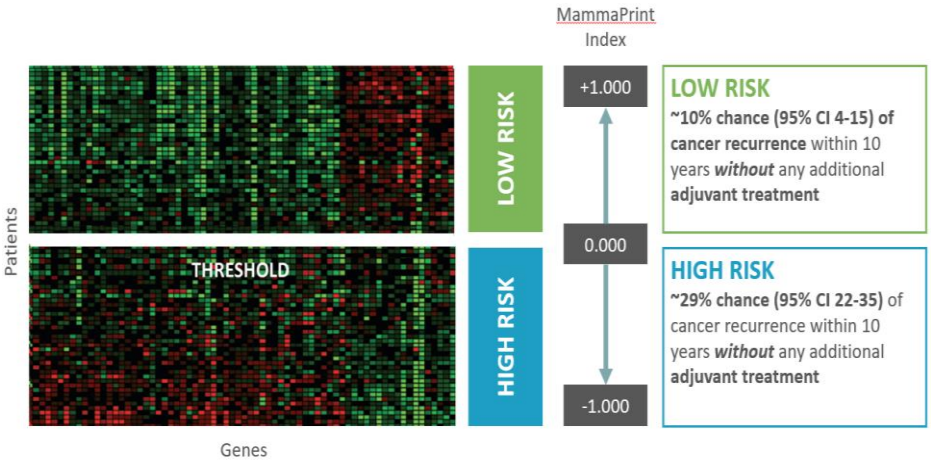


Figura 3.1: Classificazione del rischio di recidiva a 10 anni stratificata secondo il test MammaPrint® (immagine fornita dal produttore Agendia).

Oncotype DX® con Breast Cancer Recurrence Score ® (di seguito Oncotype DX®)

Oncotype DX® è un test molecolare che utilizza la tecnologia qRT-PCR *(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction)* per misurare il livello di espressione di 21 geni su un campione costituito da materiale bioptico o tessuto mammario canceroso acquisito chirurgicamente e preparato secondo tecnica FFPE. L'analisi di questi 21 geni fornisce un risultato che il produttore sceglie di presentare attraverso due componenti: la probabilità di recidiva del tumore alla mammella a 10 anni (componente prognostica) e la probabilità di risposta alla chemioterapia adiuvante (componente predittiva). Il risultato è espresso in termini numerici attraverso un indice denominato Recurrence Score (valori da 0 a 100). Fin dalla sua commercializzazione in Italia nel 2010, anche Oncotype DX® è stato offerto solo in service centralizzato: l'ospedale riceve il kit per la sola preparazione e spedizione del campione FFPE al laboratorio del produttore (in California, USA). Dalla sua introduzione, Oncotype DX® non è stato oggetto di evoluzioni tecnologiche. (B0003).

Come risultato dell'analisi, Oncotype DX® fornisce un valore numerico del Recurrence Score che si correla in modo continuo alla specifica probabilità di recidiva a distanza, per una paziente, nei 10 anni successivi, con un intervallo di confidenza del 95% (Figura 3.2). La componente predittiva di Oncotype DX® è legata alla capacità di prevedere il beneficio della chemioterapia in pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce HER2-, HR+, senza coinvolgimento linfonodale: circa l'80% di questa popolazione presenta Recurrence Score 0-25 e può evitare la chemioterapia, mentre circa il 20% della popolazione ha Recurrence Score 26-100 e trae un sostanziale beneficio dal trattamento chemio-endocrino (Figura 3.3) (A0018).

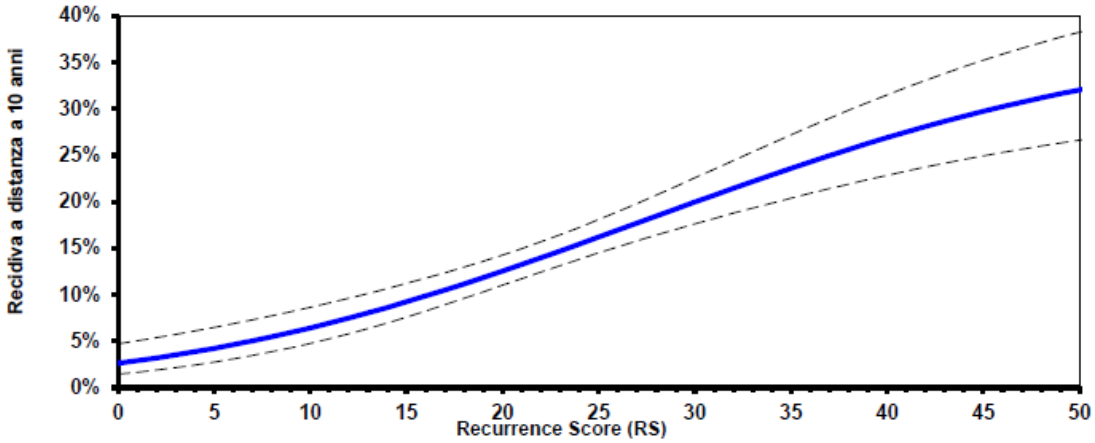


Figura 3.2: Rappresentazione grafica della funzione che esprime il punteggio del Recurrence Score® come predittore continuo di rischio che costituisce la componente prognostica del test (immagine fornita dal produttore Genomic Health)

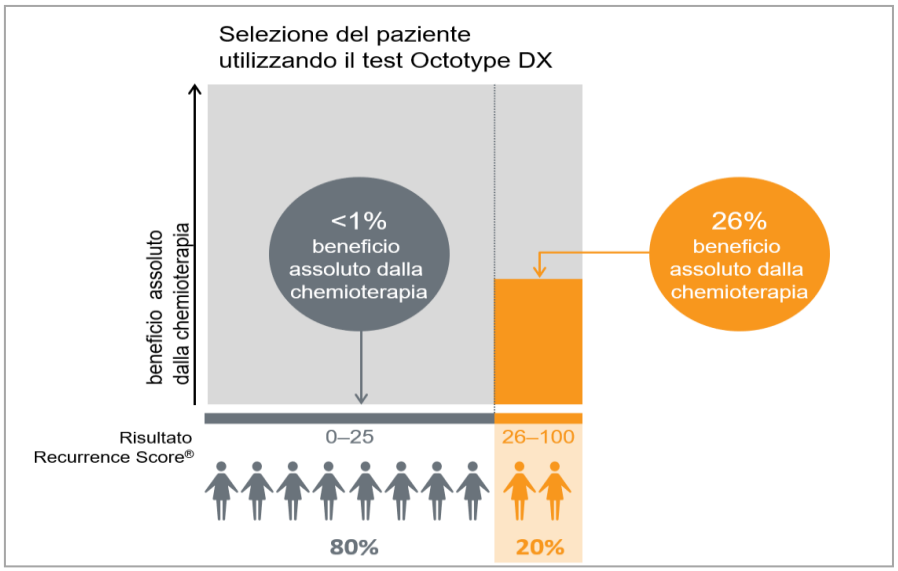


Figura 3.3: Classificazione dei pazienti con carcinoma mammario in stadio precoce HER2-, HR+, N- in base al beneficio atteso dalla chemioterapia (componente predittiva del test; immagine fornita dal produttore Genomic Health).

EndoPredict®

EndoPredict® è un test molecolare che impiega la qRT-PCR per determinare la quantità di RNA espresso da 12 geni (di cui 8 geni tumorali, 3 geni di normalizzazione e 1 gene di controllo) su un campione costituito da tessuto mammario canceroso prelevato chirurgicamente o mediante biopsia e preparato secondo tecnica FFPE.

Il risultato dell'analisi è uno score molecolare che viene poi combinato con le caratteristiche cliniche del tumore (dimensione del tumore e stato dei linfonodi) e fornisce un punteggio di rischio, denominato EPclin, che predice il tasso di recidiva tumorale a 10 anni considerando 5 anni di sola terapia endocrina. Un EPclin score inferiore a 3,3 indica un basso rischio (meno del 10%) di metastasi nei successivi 10 anni mentre un EPclin score di 3,3 o maggiore indica un alto rischio di metastasi nei successivi 10 anni. Pazienti definite a basso rischio potrebbero rinunciare alla chemioterapia mentre pazienti ad alto rischio potrebbero aver bisogno di chemioterapia adiuvante in aggiunta alla terapia endocrina.

In Europa, EndoPredict® viene fornito, come test diagnostico in vitro in kit dal 2012, mentre è disponibile sul mercato italiano dal 2014. La versione attualmente in commercio è stata sviluppata a partire dal 2010, sulla base di un analogo test in kit con utilizzo limitato a scopi di ricerca sulla piattaforma PCR VERSANT® kPCR (Siemens Healthcare). Da aprile 2018, l'utilizzo del kit è stato esteso anche alle piattaforme PCR QuantStudio™ 5 Dx e QuantStudio™ Dx (Thermo Fisher) (B0003). Nel caso in cui il centro richiedente non sia equipaggiato per l'utilizzo del test in kit, il

produttore può fornire EndoPredict® in service centralizzato, presso il proprio laboratorio di Salt Lake City (Utah, USA).

Il risultato dell'analisi viene calcolato attraverso un applicativo web denominato EndoPredict® Report Generator (EPRG) utilizzabile in modo gratuito e senza autenticazione agli indirizzi www1.endopredict.com e www2.endopredict.com (il trasferimento dei dati è criptato e non è necessario inserire nessun dato identificativo del paziente). L'applicativo fornisce un valore numerico compreso tra 0 e 15, riferito allo score molecolare dei 12 geni, e un valore di EPclin, compreso tra 1 e 6, che si correla in modo continuo alla probabilità di recidive entro 10 anni dalla diagnosi iniziale, ipotizzando 5 anni di terapia endocrina con un intervallo di confidenza del 95%. È stato definito per EPclin un valore soglia di 3,3 tra le classi di rischio basso ed elevato in modo tale da avere una percentuale di rischio inferiore al 10% in corrispondenza di valori EPclin <3,3 (Figura 3.4) (A0018).

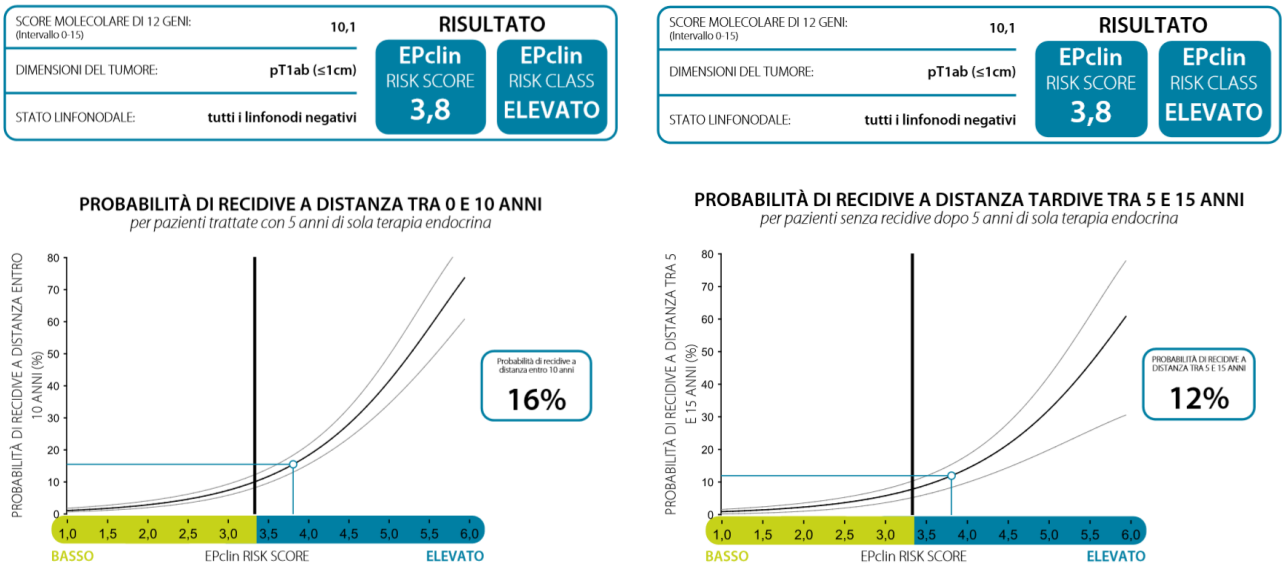


Figura 3.4: Rappresentazione grafica della relazione tra l'EPclin Risk Score e la probabilità di recidive a distanza entro 10 anni dalla diagnosi iniziale per pazienti con 5 anni di sola terapia endocrina adiuvante e della relazione tra l'EPclin Risk Score e la probabilità stimata di recidive a distanza entro 5-15 anni dalla diagnosi iniziale per pazienti con 5 anni di sola terapia endocrina adiuvante senza prolungamento della terapia endocrina (immagine fornita dal produttore Myriad Genetics).

Prosigna®

Prosigna® è un test molecolare che analizza l'RNA espresso da un set di 58 geni (50 legati alla biologia del tumore e 8 usati come riferimento) su un campione costituito da tessuto mammario canceroso prelevato chirurgicamente o mediante biopsia e preparato secondo tecnica FFPE per esprimere il rischio di recidiva a 10 anni. Una volta estratto dal campione di tessuto, l'RNA viene

processato attraverso uno specifico analizzatore automatico denominato nCounter Dx Analysis System (NanoString Technologies) il quale, attraverso una applicazione web, fornisce il rapporto finale paziente.

In Europa, Prosigna® viene fornito come test diagnostico in vitro in kit dal 2013 ed è disponibile sul mercato italiano dal 2016 (data di registrazione su BD/RDM) (B0003).

Come risultato dell'analisi, Prosigna® fornisce: il sottotipo tumorale (*Luminal A/B, Basal-like o HER2-enriched*); il *Prosigna Risk of Recurrence (ROR) Score,* valore compreso tra 0 e 100 calcolato combinando l'analisi genetica con altri parametri quali lo stato linfonodale e le dimensioni del tumore (Figura 3.5); una classe di rischio calcolata combinando l'analisi genetica con lo stato dei linfonodi (Figura 3.6) (A0018).

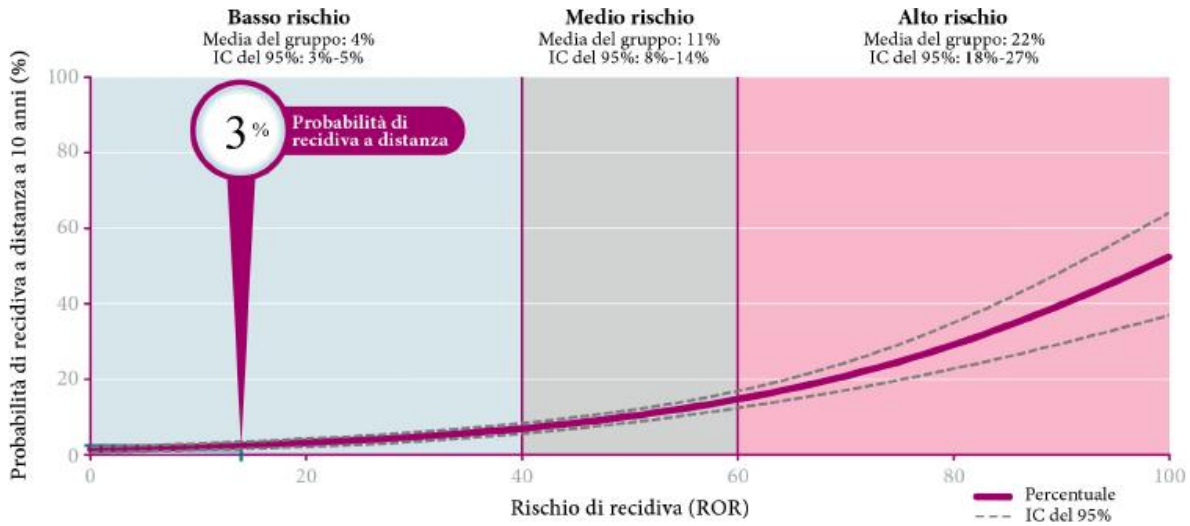


Figura a

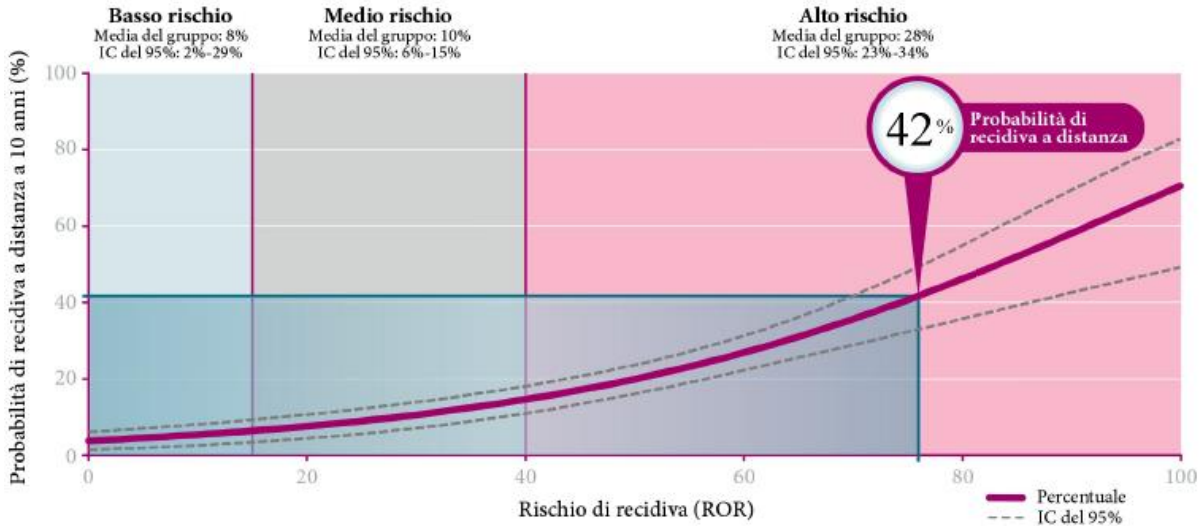


Figura b

Figura 3.5: Rappresentazione grafica della funzione che esprime il punteggio Prosigna Score come predittore continuo di rischio con (a) o senza (b) coinvolgimento linfonodale (immagine fornita dal produttore NanoString Technologies, Inc.).

Nodal Status	Prosigna Score Range	Risk Classification
Node-Negative	0-40	Low
	41-60	Intermediate
	61-100	High
Node-Positive (1-3 nodes)	0-15	Low
	16-40	Intermediate
	41-100	High

Figura 3.6: Classificazione del rischio di recidiva a 10 anni stratificata secondo lo stato dei linfonodi (immagine fornita dal produttore NanoString Technologies, Inc.).

Tabella 3.1: Caratteristiche tecniche dei test prognostici multigenici (TPM) oggetto della presente valutazione.

	MammaPrint®&BluePrint®	Oncotype DX®	EndoPredict®	Prosigna®
Service/Kit	• Sevizio di test centralizzato* • Test in kit per uso locale	Sevizio di test centralizzato**	• Sevizio di test centralizzato*** • Test in kit per uso locale	• Test in kit per uso locale
Scopo del test	Rischio di recidiva a 5 anni e beneficio della chemioterapia (con sottotipizzazione molecolare)	Rischio di recidiva (valore prognostico) a 10 anni in pazienti in trattamento con sola terapia endocrina e beneficio della chemioterapia (valore predittivo)	Rischio di recidiva a 10 anni dalla diagnosi iniziale in paziente in trattamento con sola terapia endocrina per 5 anni, predizione del beneficio della chemioterapia e del rischio di recidiva a 5-15 anni	Rischio di recidiva a 10 anni dalla diagnosi in pazienti in trattamento con sola terapia endocrina e sottotipo molecolare
Numero di geni analizzati	70 geni (MammaPrint) 80 geni (BluePrint) *Legati a vari aspetti della biologia del tumore*	21 geni *16 oncogeni e 5 geni di riferimento*	12 geni *8 geni tumorali, 3 geni di normalizzazione e 1 gene di controllo*	58 geni *50 geni per l'identificazione del sottotipo molecolare e 8 geni di controllo*
Tecnica analitica	Microarray and NGS	qRT-PCR	qRT-PCR	Ibridazione diretta
Campione di tessuto richiesto	Tessuto tumorale fissato con formalina e incluso in paraffina (FFPE)	Tessuto tumorale fissato con formalina e incluso in paraffina (FFPE)	Tessuto tumorale fissato con formalina e incluso in paraffina (FFPE)	Tessuto tumorale fissato con formalina e incluso in paraffina (FFPE)
Caratteristiche popolazione a cui il test è proposto	Donne in pre- o post-menopausa con carcinoma mammario in stadio I/II, con dimensioni del tumore ≤ 5 cm, sia ER+ che ER-, senza coinvolgimento linfonodale (N-) o con un massimo di 3 linfonodi coinvolti.	Donne in pre- e post-menopausa affette da carcinoma mammario in fase iniziale, HR+, HER2-, senza coinvolgimento linfonodale (N-) o con un massimo di 3 linfonodi coinvolti (N1).	Donne con carcinoma mammario in fase iniziale, ER+, HER2-, senza coinvolgimento linfonodale (N-) o con un massimo di 3 linfonodi coinvolti in terapia endocrina adiuvante.	Donne in post-menopausa con carcinoma mammario ER+/PR+, HER2-, senza coinvolgimento linfonodale (stadio I o II) o con un massimo di 3 linfonodi coinvolti (stadio II o IIIa)
Risultato del test	Valore continuo (più sottotipo tumorale). MP index.	Valore continuo. Recurrence Score.	Valore continuo. • score molecolare (basato sui livelli di espressione genica); • EPclin score (ricavato dalla combinazione dello score molecolare con le dimensioni del tumore e lo stato linfonodale.	Valore continuo. • Sottotipo molecolare • Risk of Recurrence (ROR) Score (ricavato dalla combinazione di dati genetici con dati clinici quali proliferazione e dimensioni del tumore)
Classificazione del rischio di recidiva	• Rischio basso**** • Rischio alto****	• *Nessun linfonodo coinvolto:* 0-25 nessun beneficio della chemioterapia 26-100 beneficio della chemioterapia • *Da 1 a 3 linfonodi coinvolti:* 0-17 nessun beneficio della chemioterapia 18-30 potenziale beneficio della chemioter. 31-100 beneficio della chemioterapia	EPclin = 3,3 (soglia di separazione tra le classi di rischio basso e elevato)	• *Nessun linfonodo coinvolto:* 0–40 = Rischio Basso 41–60 = Rischio Intermedio 61–100 = Rischio Alto • *Da 1 a 3 linfonodi coinvolti:* 0–15 = Rischio Basso 16-40 = Rischio Intermedio 41–100 = Rischio Alto
Tempi per avere il risultato*****	Entro 10 giorni lavorativi (centralizzato). Tempo variabile se il test è eseguito localmente.	Entro 7-10 giorni lavorativi	In media 2 giorni per il test eseguito localmente. Il test in service centralizzato richiede 7-14 giorni per l'ottenimento del referto.	2 giorni lavorativi.

** Due laboratori, uno in Europa (Amsterdam) e uno negli USA (Irvine, California).*
*** Un laboratorio negli USA (Redwood City, California).*
**** Un laboratorio a Salt Lake City (Utah, USA).*
***** Il produttore indica che per valori di MPI index prossimi ai valori di cut-off (±0.050) l'accuratezza della classificazione è inferiore al 90%.*
****** Per i test eseguiti localmente, presso i laboratori del centro utilizzatore, il tempo si riferisce al turn around time che dipende dalla organizzazione del laboratorio stesso.*
Legenda: *ER, estrogen receptor; HR. hormonal receptor; NGS, Next Generation Sequencing; qRT-PCT, quantitative reverse transcription polymerase chain reaction;*

3.2.2 Stato regolatorio

MammaPrint® &BluePrint®

Ad oggi, MammaPrint® in service centralizzato, offerto fino al 2017, non è più commercializzato in Italia. La nuova versione del test MammaPrint®&BluePrint® è disponibile sia in Europa che negli USA (Tabella 3.2). Stando alle indicazioni d'uso dichiarate dal produttore per il mercato europeo, MammaPrint®&BluePrint® è destinato a donne in pre e post menopausa con carcinoma mammario allo stadio I o II con dimensioni del tumore inferiori o uguali a 5 cm e senza coinvolgimento linfonodale (N-) o con un massimo di 3 linfonodi coinvolti. Il test può essere utilizzato indipendentemente dallo stato ER e HER-2 (A0020) [Harnan, 2017]. Il kit per l'utilizzo presso il laboratorio del centro richiedente, MammaPrint®&BluePrint® NGS kit, ha le medesime indicazioni d'uso del test in service centralizzato.

Oncotype DX®

Oncotype DX® è disponibile sia in Europa che negli USA (Tabella 3.2). Stando alle indicazioni d'uso dichiarate dal produttore per il mercato europeo, Oncotype DX® è destinato a pazienti in pre- e post-menopausa affette da carcinoma mammario in stadio iniziale, HR+, HER2-, senza coinvolgimento linfonodale (N-) o con un massimo di 3 linfonodi coinvolti (A0020) [Harnan, 2017].

EndoPredict®

EndoPredict® è presente per l'utilizzo in service centralizzato sia in Europa che negli USA e può essere utilizzato come test in kit per uso locale nei paesi europei (Tabella 3.2). La popolazione target per EndoPredict® è rappresentata da pazienti in pre- e post-menopausa affette da carcinoma mammario in stadio iniziale, ER+, HER2-, con o senza coinvolgimento linfonodale (N-/N+) e con un massimo di 3 linfonodi coinvolti, sottoposte a sola terapia endocrina adiuvante (A0020).

Prosigna®

Prosigna® è utilizzabile sia in Europa che negli USA (Tabella 3.2). Stando alle indicazioni d'uso riportate dal produttore per il mercato Europeo [NICE MIB27, 2015], Prosigna® è destinato a donne in post-menopausa con carcinoma mammario ER+ o PR+, HER2-, senza coinvolgimento linfonodale (stadio I o II), con un massimo di 3 linfonodi coinvolti (stadio II o IIIa) o con 4 o più linfonodi coinvolti, sottoposte a sola terapia endocrina adiuvante (A0020).

Table 3.2: Stato regolatorio dei test prognostici multigenici (TPM) oggetto della valutazione.

Test	Produttore Distributore	Marchio CE	Approvazione FDA	Registrazione RDM
MammaPrint®&BluePrint® Laboratory Service	Agendia, Inc.	02/2016	Si (70-gene signature test)	Non necessaria
MammaPrint®&BluePrint® NGS kit (locale)	AB ANALITICA s.r.l.*	02/2018	No	No**
Oncotype DX®	Genomic Health, Inc. Genomic Health Italia Srl	Non necessario#	Non necessaria@	Non necessaria
EndoPredict®	Myriad International GmbH	11/2012	Non necessaria@	Si§
Prosigna®	NanoString Technologies, Inc. Diatech Lab Line SRL	10/2013	09/2013	Si§§

** Nuovo distributore Agendia per l'Italia dal 2019 (il distributore fino al 2018 è stato Ferrer Internacional, SA).*
*** Dispositivo in corso di registrazione (aggiornamento: Gennaio 2019).*
 # Nessuno dei prodotti utilizzati per il test è disponibile sul mercato europeo quindi la marcatura CE non è richiesta. Essendo un service e non un kit, è necessario solo l'accreditamento del laboratorio secondo normative ISO 15189:2012 Laboratori medici - requisiti riguardanti la qualità e la competenza. Il laboratorio Genomic Health, Inc. è certificato ISO 15189:2012 dall'organismo A2LA. Accredia riconosce questa certificazione secondo l'accordo di mutuo riconoscimento di ILAC la conferenza internazionale degli organismi certificatori degli accreditamenti dei laboratori.
@ È necessario solo l'accreditamento del laboratorio secondo la normativa Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA).
§ Numeri di registrazione (relativi a test in kit e dispositivi per preparazione e controllo qualità): 1774274, 1774281, 1774283, 1774284, 1774288, 1774291, 1774296, 1774297. Classificazione CND: W01060299 - TEST PER ALTERAZIONI GENETICHE O CROMOSOMICHE ACQUISITE - ALTRI.
§§ Numero di registrazione: 1419003. Classificazione CND: W0102039099 - MARCATORI TUMORALI - ALTRI
***Legenda:** CE, Conformité Européenne; FDA, Food and Drug Administration; RDM, Banca dati e Repertonio nazionale Dispositivi Medici.*
***Fonte:** Informazioni fornite dai produttori.*

3.2.3 Investimenti richiesti

MammaPrint®&BluePrint®

Per utilizzare il service centralizzato MammaPrint®&BluePrint® non sono necessari investimenti, apparecchiature o forniture specifiche. Il campione viene preparato utilizzando materiali e metodi comunemente disponibili e conosciuti presso i siti di raccolta e spedito utilizzando un kit di spedizione fornito dal produttore. L'utilizzo del MammaPrint®&BluePrint® NGS kit necessita invece di uno specifico sequenziatore NGS Illumina MiSeq o MiSeq DX (RUO e Dx) e richiede la preparazione del campione tramite uno specifico protocollo (denominato Agilent Sure Select XT) (B0007) (B0009).

Oncotype DX®

Per utilizzare il service centralizzato Oncotype DX® non sono necessari investimenti, apparecchiature o forniture specifiche. Il campione viene preparato utilizzando materiali e metodi comunemente disponibili e conosciuti presso i siti di raccolta e spedito utilizzando un kit di spedizione fornito dal produttore (B0007) (B0009).

EndoPredict®

Per utilizzare EndoPredict® come servizio centralizzato, non sono necessari investimenti, apparecchiature o forniture specifiche. Per utilizzare il test EndoPredict® presso il laboratorio del

centro richiedente, è necessario che questo disponga di una delle piattaforme PCR raccomandate dal produttore: VERSANT® kPCR (Siemens Healthcare), QuantStudio™ 5 Dx e QuantStudio™ Dx (entrambe Thermo Fisher). Inoltre, oltre al kit EndoPredict®, è necessario acquisire reagenti specifici per la preparazione del campione, l'estrazione dell'RNA, il processo di PCR e il controllo qualità [NICE MIB44, 2015]. Tutti questi prodotti sono forniti direttamente dal produttore il quale indica anche alcuni ulteriori componenti essenziali per effettuare il test, quali rack magnetici e termomiscelatore (B0007) (B0009).

Prosigna®

Per utilizzare il test Prosigna® presso il laboratorio del centro richiedente, è necessario che questo disponga dell'analizzatore automatico nCounter Dx Analysis System (NanoString Technologies). Oltre al test in kit Prosigna è necessario acquisire un kit specifico per l'isolamento dell'RNA dai campioni FFPE di tessuto. In particolare, il produttore raccomanda l'utilizzo del kit FFPE RNA Isolation Kit (Roche) validato per l'utilizzo di Prosigna. Tuttavia, possono essere utilizzati altri kit disponibili in commercio purché rispettino le specifiche del produttore [NICE MIB27, 2015] (B0007) (B0009).

3.2.4 Formazione degli operatori

La decisione di effettuare il test viene presa dal clinico che ha in cura la paziente (tipicamente, l'oncologo). Tale decisione può anche essere discussa all'interno di gruppi multidisciplinari che coinvolgono chirurghi, anatomopatologi, oncologi, ginecologi, ecc. (B0004).

MammaPrint® &BluePrint®

Per l'utilizzo del service centralizzato MammaPrint®&BluePrint® non è richiesta nessuna formazione specifica. L'unico processo riguarda la preparazione del campione e questa viene eseguita secondo tecniche già note agli operatori del settore. L'utilizzo del MammaPrint®&BluePrint® NGS kit necessita invece di accreditamento e formazione specifiche. Innanzitutto, il laboratorio locale deve possedere una pertinente certificazione ISO (o equivalente) e il personale deve avere esperienza nell'utilizzo del sequenziatore NGS e nei processi di preparazione del campione. Inoltre, il produttore deve rilasciare una certificazione sulla base di un processo di formazione, valutazione e monitoraggio. La formazione viene erogata da istruttori afferenti al produttore attraverso due sedute di analisi, con campioni noti forniti dal produttore e 16 campioni reali in possesso del laboratorio locale (B0013).

Oncotype DX®

Per l'utilizzo del service centralizzato Oncotype DX® non è richiesta nessuna formazione specifica. L'unico processo riguarda la preparazione del campione e questa viene eseguita secondo tecniche già note agli operatori del settore (B0013).

EndoPredict®

L'utilizzo del kit EndoPredict® presso il laboratorio del centro richiedente necessita di personale debitamente formato, in particolare tecnici di laboratorio con esperienza in processi di PCR e un patologo per la validazione del rapporto tecnico finale. La formazione del personale è a carico del produttore, viene erogata presso i laboratori del centro richiedente e ha durata di due giorni. Il produttore rilascia un certificato al termine dell'addestramento, successivamente ad una verifica. Nessuna formazione specifica è necessaria qualora il centro richiedente decida di usufruire del service centralizzato. In questo caso, l'unico processo riguarda la preparazione del campione e questa viene eseguita secondo tecniche già note agli operatori del settore (B0013).

Prosigna®

Il kit Prosigna® è destinato ad essere usato da professionisti formati in tecniche di biologia molecolare. Il produttore fornisce la formazione degli operatori inclusa nel costo del sistema. È

possibile richiedere formazione aggiuntiva ad un costo che per l'Italia non è stato ancora determinato. Il processo di formazione dura 5 giorni e comprende due test completi per ciascun operatore, supervisionati dai dipendenti NanoString. I risultati dei test eseguiti dagli operatori devono soddisfare criteri prestabiliti prima della certificazione del processo di formazione da parte dei dipendenti NanoString. Il produttore consiglia di disporre di un processo di verifica separato prima di offrire Prosigna®. La verifica coinvolge le caratteristiche di performance analitiche di Prosigna® in termini di precisione e accuratezza e viene eseguita con circa 10 campioni di tessuto (non forniti da NanoString) (B0013).

3.2.5 Rimborso della tecnologia

Al momento della stesura del presente documento (agosto 2018), per i TPM non è previsto un rimborso specifico a carico del Servizio Sanitario Nazionale italiano. Il costo del test può quindi ritenersi a totale carico della paziente. Per quanto riguarda l'utilizzo dei TPM nel contesto italiano, non è possibile fare alcuna considerazione sul loro grado di diffusione in quanto alcuni test sono offerti in service e altri, pur essendo registrati nel sistema Banca Dati/Repertorio dei dispositivi medici (BD/RDM), non sono tracciati dal Flusso Consumi del Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS) del Ministero della Salute. I produttori hanno dichiarato l'utilizzo nel nostro Paese nell'ambito di studi clinici. In particolare, Oncotype DX® è stato utilizzato dal 2010 in 113 ospedali italiani, 32 dei quali hanno partecipato allo studio PONDx. MammaPrint®, dalla sua introduzione, è stato utilizzato presso 22 centri ma, a luglio 2018, risulta utilizzato presso un unico centro a causa della difficoltà derivante dal sistema di rimborso (A0011, A0012).

I produttori hanno inoltre condiviso alcune informazioni sullo stato di rimborso dei rispettivi test in alcune nazioni europee o in altri contesti internazionali. Tali informazioni sono di seguito riportate.

MammaPrint®&BluePrint®

Attraverso la consultazione pubblica del report prevista dal processo di HTA di Agenas (settembre 2019), il produttore ha dichiarato che il test MammaPrint®&BluePrint® è rimborsato nei seguenti paesi: Paesi Bassi, Francia (attraverso il RIHN), Spagna, Grecia, Svizzera e Austria. Il rimborso è in via di definizione anche in altri paesi come Belgio (studio in corso su omogeneità ed equità di trattamento), Germania (già rimborsato dalle assicurazioni sanitarie private; è in corso la valutazione del G-BA per il rimborso tramite assicurazione pubblica), Romania (municipalità di Bucarest) e Portogallo. Negli USA il test è rimborsato dal 2009 dai servizi assicurativi Medicare e Medicaid.

MammaPrint®&BluePrint® risulta regolarmente registrato nel sistema BD/RDM del Ministero della Salute (A0021).

Oncotype DX®

Attraverso la consultazione pubblica del report prevista dal processo di HTA di Agenas (settembre 2019), il produttore ha dichiarato che il test Oncotype DX® è rimborsato in tutti i principali paesi europei tra cui Irlanda, Spagna, Grecia, Ungheria, Regno Unito, Svizzera. In Germania, il 20 giugno il Comitato Congiunto Federale tedesco (G-BA) ha deciso di rimborsare esclusivamente il test Oncotype DX®. In Francia il test è rimborsato attraverso un fondo specifico per le procedure innovative (il *Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature de biologie et d'anatomopathologie* o RIHN). In altri 3 paesi esistono coperture assicurative specifiche (A0021).

EndoPredict®

Attraverso la consultazione pubblica del report prevista dal processo di HTA di Agenas (settembre 2019), il produttore ha dichiarato che non è previsto un rimborso specifico per il test EndoPredict®. Il test EndoPredict® è completamente rimborsato in Spagna e in Svizzera mentre in Francia è rimborsato attraverso un fondo specifico per gli interventi innovativi, il *Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN)* e sarà pienamente rimborsato anche nel Regno Unito a seguito di quanto stabilito dalle linee guida NICE DG34 del dicembre 2018. Inoltre, risulta anche rimborsato in Austria, Stati Uniti e Canada tramite schemi per l'accesso a servizi sanitari erogati all'estero mentre in Germania ha un rimborso parziale. Altre procedure di rimborso sono in corso di definizione in Grecia e Australia.

Il kit EndoPredict® risulta regolarmente registrato nel sistema BD/RDM del Ministero della Salute ed è stato adottato dal sistema sanitario della PA di Bolzano dopo l'ammissione a rimborso nell'aprile 2019 (A0021).

Prosigna®

Attraverso la consultazione pubblica del report prevista dal processo di HTA di Agenas (settembre 2019), il produttore ha dichiarato che, pur non essendo previsto un rimborso specifico per il test Prosigna®, le procedure su cui esso è basato, tra le quali "Estrazione RNA" e "Real time PCR", sono già elencate nei nomenclatori tariffari regionali italiani. Dodici centri risultano equipaggiati per effettuare il test Prosigna®, nove di essi utilizzano già il test in modo routinario. Il test è completamente rimborsato in Spagna, Inghilterra, Danimarca, Israele e Stati Uniti mentre in Francia è rimborsato attraverso un fondo specifico per gli interventi innovativi, il RIHN. Il kit Prosigna® risulta regolarmente registrato nel Repertorio Dispositivi Medici del Ministero della Salute (A0021).

3.3 Discussione

I quattro TPM oggetto del presente rapporto di HTA, MammaPrint®, Oncotype DX®, EndoPredict® e Prosigna®, si propongono principalmente di fornire una stima del rischio di recidiva a distanza di 10 anni. Questo risultato potrebbe essere utilizzato per prendere decisioni sul trattamento terapeutico a cui sottoporre la paziente (in particolare quello chemioterapico adiuvante). Due di essi (MammaPrint®&BluePrint® e Prosigna®) sono in grado di fornire anche indicazioni sul sottotipo molecolare.

Il numero di geni analizzati dai quattro TPM varia dai 12 di EndoPredict® ai 70 di MammaPrint®. Tutti i TPM sono effettuati su campioni di tessuto tumorale preparati secondo la tecnica FFPE ma utilizzano tecnologie diverse: due sono basati su qRT-PCR (Oncotype DX® e EndoPredict®), uno su NGS (MammaPrint®&BluePrint®), uno su tecniche di ibridazione diretta (Prosigna®). Per quanto riguarda la popolazione di interesse, tutti i TPM considerati si rivolgono a pazienti con carcinoma mammario in stadio iniziale, ER+, HER2-, senza coinvolgimento linfonodale oppure con un massimo di tre linfonodi coinvolti. Inoltre, MammaPrint®&BluePrint® è utilizzabile anche in caso di ER-.

Tutti i TPM forniscono il risultato (punteggio/score) secondo una distribuzione continua di valori. Le classi di rischio sono determinate usando algoritmi proprietari o correlazioni con studi clinici, e possono dipendere dalle specifiche popolazioni su cui gli studi sono stati effettuati.

Oncotype DX® viene offerto solo come service centralizzato (effettuato presso i laboratori del produttore sui campioni spediti dal centro richiedente), Prosigna® viene offerto solo come test in kit (effettuato autonomamente presso i laboratori dal centro richiedente), mentre sia MammaPrint®&BluePrint® che EndoPredict® offrono la possibilità di usufruire di entrambe le modalità. Bisogna tuttavia notare che, nel caso di un utilizzo dei test in kit presso i laboratori del centro richiedente, alcune apparecchiature e ulteriori kit specifici sono ritenuti necessari e chiaramente raccomandati dai produttori, i quali si occupano anche di erogare la formazione specifica con costi e modalità varie.

Al momento della stesura del presente capitolo (agosto 2018), per i TPM non risulta nessuna modalità di rimborso a carico del Servizio Sanitario Nazionale italiano ed il costo del test è, quindi, integralmente a carico della paziente mentre, secondo le informazioni fornite dai produttori, alcuni TPM godono già di modalità di rimborso specifiche in alcuni Stati europei.

Bibliografia

Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rutgers E, Zackrisson S, Cardoso F; ESMO Guidelines Committee. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v8-30.

Reis-Filho JS, Pusztai L. Gene expression profiling in breast cancer: classification, prognostication, and prediction. Lancet. 2011 Nov 19;378(9805):1812-23.

Győrffy B, Hatzis C, Sanft T, Hofstatter E, Aktas B, Pusztai L. Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future. Breast Cancer Res. 2015; 17(1): 11.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. Lancet. 2005 May 14-20;365(9472):1687-717.

Martínez-Férez IM, Viguera-Guerra I, Rosario-Lozano MP y Benot-López S. Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia. Revisión Sistemática. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS; 2018.

Harnan S, Tappenden P, Cooper K, Stevens J, Bessey A, Rafia R, Ward S, Wong R, Stein R, Brown J. Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in people with breast cancer (update of DG10). Technology Assessment Report: Final report to the National Institute for Health and Care Excellence, 2017.

NICE MIB44. Medtech innovation briefing. EndoPredict gene expression profiling assay for assessing risk of breast cancer recurrence. November 2015. nice.org.uk/guidance/mib44

NICE MIB27. Medtech innovation briefing. The Prosigna gene expression profiling assay for assessing long-term risk of breast cancer recurrence. March 2015. nice.org.uk/guidance/mib27

Sapino A, Roepman P, Linn SC, Snel MH, Delahaye LJ, van den Akker J, Glas AM, Simon IM, Barth N, de Snoo FA, van 't Veer LJ, Molinaro L, Berns EM, Wesseling J, Riley LB, Anderson D, Nguyen B, Cox CE. MammaPrint molecular diagnostics on formalin-fixed, paraffin-embedded tissue. J Mol Diagn. 2014 Mar;16(2):190-7.

4. Utilità clinica dei TPM

Domande di ricerca

ID	AE (domanda di ricerca)
D0001	Qual è l'effetto atteso dell'intervento sulla mortalità?
D0032	In che modo l'intervento test-trattamento modifica l'entità e la frequenza della morbilità?
D0011	Qual è l'effetto dei TPM e del trattamento sulle funzioni corporee dei pazienti?
D0016	In che modo l'uso e il trattamento correlato ai TPM influiscono sulle attività della vita quotidiana?
D0012	Qual è l'effetto dei TPM e del conseguente trattamento sulla qualità generica della vita correlata alla salute (HRQoL)?
D0013	Qual è l'effetto dei TPM e del trattamento sulla qualità della vita specifica della malattia?
C0008	Quanto sono sicuri i TPM in relazione ai comparatori?
C0004	Quali sono i vantaggi di non ricevere la chemioterapia (quali danni sono stati evitati)?
C0005	Quali sono i gruppi di pazienti suscettibili che hanno maggiori probabilità di essere danneggiati dall'uso di TPM?
C0006	Quali sono le conseguenze di risultati falsi positivi, falsi negativi e dati casuali generati dall'uso dei TPM dal punto di vista della sicurezza del paziente?
D0017	Quantei pazienti seguono l'indicazione di trattamento in base al risultato dei TPM?

4.1 Metodi

La ricerca bibliografica è stata condotta il 7 agosto 2018 su Embase, Medline e Cochrane Library, con restrizione a pubblicazioni in inglese a partire dal 2000 secondo il PICOD (*Population, Intervention, Outcomes, Design of studies*) qui sotto riportato. La strategia di ricerca dettagliata è consultabile in Appendice 1.

La ricerca è stata allargata anche al sito www.clinicaltrials.gov e sui siti governativi che producono documenti HTA. Lo screening della letteratura è stato effettuato in doppio.

PICOD	Descrizione
Popolazione	Pazienti con tumore alla mammella in stadio precoce (stadio I, stadio II o stadio III operabile) con 0-3 linfonodi positivi, ER-positivo (e/o PR-positivo) e HER2-negativo.
Intervento	Test di espressione genica in aggiunta agli indicatori prognostici clinico-patologici utilizzati nella pratica clinica corrente.
Comparatore	Indicatori prognostici clinico-patologici utilizzati nella pratica clinica corrente.
Outcome	• Validità analitica • Capacità prognostica • Capacità di predire i benefici della chemioterapia • Sopravvivenza • Mortalità • Tasso di recidiva e di recidiva a distanza • Sopravvivenza globale • Sopravvivenza libera da malattia • Mortalità e morbidità correlate alla chemioterapia • Qualità della vita, soddisfazione paziente, ansia
Disegno degli studi	• Studi di sintesi • HTA report • Studi clinici controllati randomizzati(RCT), in assenza di RCT verranno presi in considerazione altri tipi di studi • In assenza di HTA report e studi comparativi verranno considerati studi di altro disegno.

4.2 Risultati

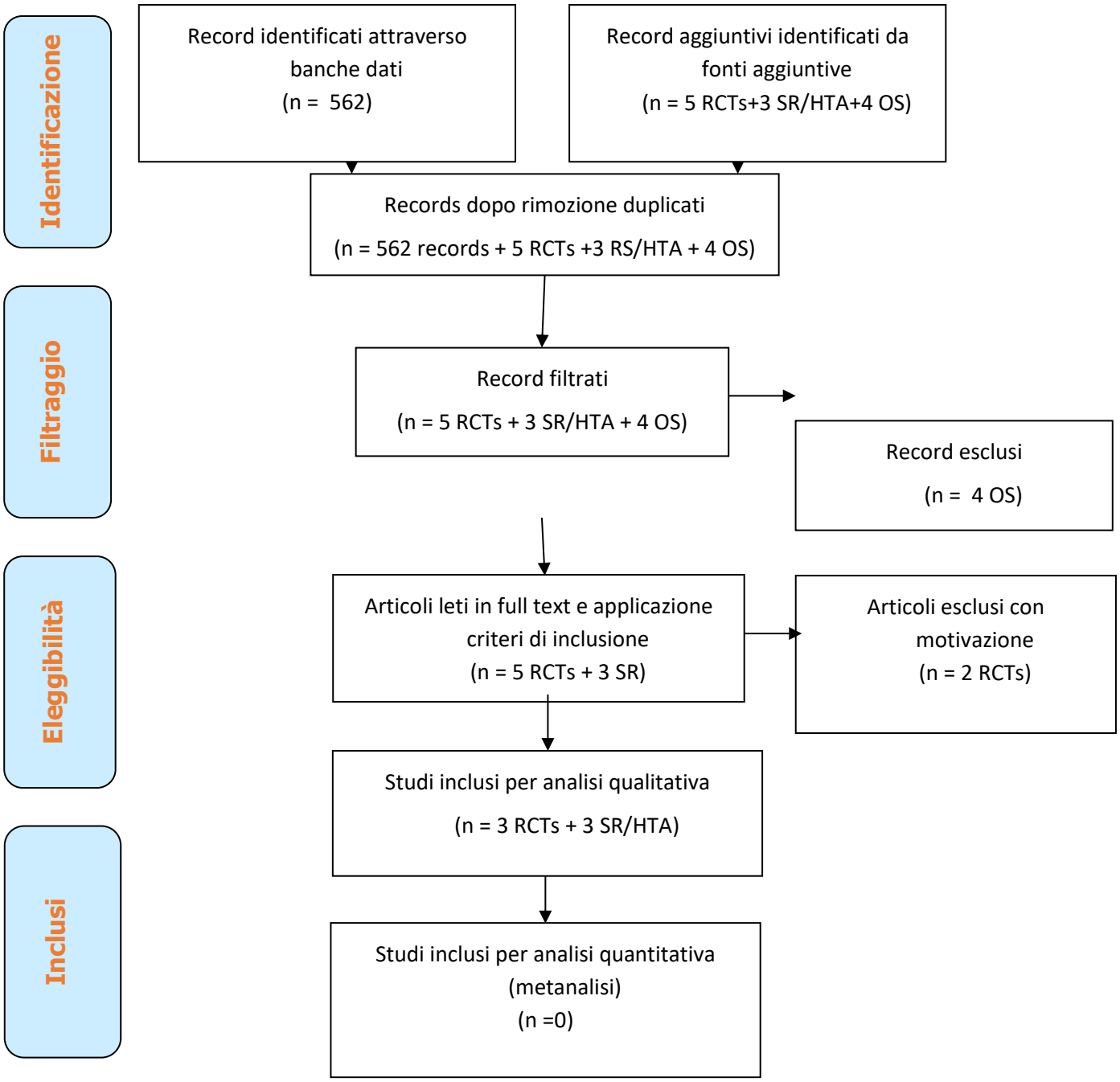
La strategia di ricerca effettuata sui database elettronici, su www.clinicaltrial.gov e sui siti governativi con le ricerche manuali ha identificato: 5 trial randomizzati, 3 report HTA/studi di sintesi e 4 studi osservazionali.

Lo screening ha portato all'inclusione finale in base al PICOD di:

- 3 Studi di sintesi/HTA report
- 3 Studi clinici controllati randomizzati (RCT)

A seguire la flow chart degli studi riportata in figura 4.1

Figura 4.1.: Flow-chart secondo PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097). *RCT randomized controlled stud7, OS Observational study, SR systematic review, HTA Health Technology assessement.*



4.2.1 Descrizione degli studi clinici controllati randomizzati (RCT) inclusi

Per lo studio dell'utilità clinica, abbiamo individuato 3 RCT (TAILORx, NCT00310180; MINDACT, NCT00433589; RxPONDER, NCT01272037) riportati in tabella 4.1 e di seguito descritti nel dettaglio. Gli studi confrontano l'utilizzo dei TPM con la pratica clinica, randomizzando l'assegnazione alla chemioterapia adiuvante in pazienti con tumore alla mammella in stadio precoce (stadio I, stadio II o stadio III operabile) con 0-3 linfonodi positivi, ER-positivo (e/o PR-positivo) e HER2-negativo. (D0001, D00032, C0008, C0005).

Tabella 4.1 RCT inclusi

Trial (NCT)	Popolazione, follow up	Outcome primari	Outcome secondari
TAILORx **NCT00310180** [Sparano 2018]	Tumore alla mammella in stadio precoce con 0 linfonodi positivi, ER-positivo (e/o PR-positivo), HER 2 negativo e stadio IA-IIIB Determinazione del beneficio della chemioterapia in pazienti selezionate con il test Oncotype DX® N=10273 di cui 6711 randomizzate Follow up: 9 anni	Sopravvivenza libera da malattia invasiva (terapia endocrina rispetto a chemio-endocrina) HR (hazard ratio)i 1,08 (IC 95%, 0,94-1,24; P = 0,26 Tassi di sopravvivenza libera da malattia invasiva a 9 anni di follow-up: 83.3% e 84.3% (Il beneficio chemioterapico per la sopravvivenza libera da malattia invasiva variava con la combinazione del *Recurrence Score®* e dell'età (P = 0,004), con alcuni benefici della chemioterapia riscontrata nelle donne di età pari o inferiore a 50 anni con un *Recurrence Score®* di 16-25)	Assenza da recidiva della malattia in un sito lontano (94,5% e 95,0 %) o in un sito distante o locale-regionale (92,2% e 92,9%) e sopravvivenza globale (93,9% e 93,8%).
MINDACT **NCT00433589** [Cardoso 2016]	Tumore alla mammella in stadio precoce. (stadio T1 or T2 o T3operable, LN 0-3). Determinazione del rischio utilizzando il TPM con 70-geni e il rischio clinico utilizzando una versione modificata di Adjuvant! Online. N=1550 Follow up:5 anni	Tasso di sopravvivenza senza metastasi a distanza a 5 anni di follow up, del 94,7% (IC 95%, da 92,5 a 96,2) tra quelli che non ricevevano la chemioterapia. La differenza assoluta in questo tasso di sopravvivenza tra questi pazienti e coloro che hanno ricevuto la chemioterapia è stata di 1,5 punti percentuali, con un tasso più basso senza chemioterapia. Tassi simili nell'analisi del sottogruppo ER+, HER2-, LN +/-	Sopravvivenza e sopravvivenza libera da malattia nelle pazienti con classificazione del rischio di recidiva (calcolato sia secondo criteri clinici, sia con il TPM con 70 geni)
RxPONDER **NCT01272037**	Tumore alla mammella, con 1-3 linfonodi positivi, recettore ormonale positivo (HR (+) e HER2 negativo e che hanno un rischio di recidiva (*Recurrence Score®)* al di sotto di 25 TRIAL IN CORSO da gennaio 2011. Conclusione prevista nel 2022	Interazione del *Recurrence Score®* del beneficio chemioterapico. Follow up previsto a 15 anni.	Sopravvivenza globale Sopravvivenza libera da malattia (DFS) a distanza Intervallo libero da malattia locale Tossicità secondo gli standard NCI-CTCAE versione 4.0

TAILORx Trial (ClinicalTrials.gov ID: NCT00310180) [Sparano 2018]

http://clinicaltrials.gov/show/NCT00310180

L'obiettivo primario di questo trial è stato individuare la migliore terapia individuale per le donne che avevano un tumore alla mammella in stadio precoce con linfonodi negativi, HR positivi, HER2 negativo, utilizzando un test genomico di 21 geni (Oncotype DX®) per la classificazione del rischio di recidiva e determinare se la terapia ormonale adiuvante sia non inferiore alla terapia chemio-ormonale adiuvante nelle donne con Recurrence Score® pari a 11-25. Al fine di minimizzare un potenziale sotto trattamento delle pazienti arruolate nel trial, i range di Recurrence Score® usati in TAILORx differiscono da quelli originariamente definiti come basso ($\leq$10 in TAILORx *vs* <18 nella definizione originaria), intermedio (11-25 *vs* 18-30), e alto ($\geq$26 *vs* $\geq$31). Lo studio ha coinvolto 10.273 pazienti di cui 1620 pazienti con risultati del Recurrence Score® 0-10 assegnate alla sola terapia endocrina, e 1942 pazienti con risultati del Recurrence Score® 26-100 assegnate a chemioterapia più terapia endocrina. Le rimanenti 6711 donne con un punteggio di recidiva a rischio intermedio, ovvero tra 11 e 25, sono state randomizzate alla terapia endocrina da sola o alla terapia ormonale con chemioterapia adiuvante. Il follow up è durato 9 anni. L'outcome primario è stato la sopravvivenza libera da malattia invasiva definita come l'assenza di recidiva di malattia invasiva, di secondo tumore primitivo o di morte. La non aderenza al trattamento è stata del 12%, pertanto è stato aumentato il gruppo randomizzato sulla base della correzione Lachin-Foulkes [Lachin 1986] che ha permesso di raggiungere il numero di eventi *intention to treat* per un'informazione completa. I risultati hanno mostrato nelle pazienti a rischio intermedio una non inferiorità della terapia endocrina da sola rispetto alla terapia chemio-endocrina adiuvante nell'analisi dell'outcome primario con un hazard ratio (terapia endocrina vs chemio-endocrina) di 1,08 (intervallo di confidenza del 95%, 0,94-1,24; P = 0,26). A 9 anni di follow up, i due gruppi di trattamento avevano tassi simili di: sopravvivenza libera da malattia invasiva (83,3% nel gruppo trattato con terapia endocrina da sola e 84,3% nel gruppo trattato con terapia chemio-endocrina), assenza di recidiva a distanza (94,5% e 95,0 %) o di recidiva a distanza o loco-regionale (92,2% e 92,9%) e di sopravvivenza globale (93,9% e 93,8%). Il beneficio chemioterapico per la sopravvivenza libera da malattia invasiva variava con la combinazione del Recurrence Score® e dell'età (P = 0,004), con alcuni benefici della chemioterapia riscontrata nelle donne di età pari o inferiore a 50 anni e con un Recurrence Score® di 16-25. Gli autori concludono che il test su 21 geni può identificare fino all'85% delle donne con tumore del seno in fase precoce (early breast cancer) in cui si può evitare la chemioterapia, specialmente nelle donne con fascia di età 50 o superiore e con un punteggio di recidiva uguale o inferiore a 25.

MINDACT (ClinicalTrials.gov number, NCT00433589) [Cardoso 2016]

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00433589

L'obiettivo principale di questo studio randomizzato era valutare se, tra le pazienti con caratteristiche cliniche ad alto rischio e un profilo di espressione genica a basso rischio che non ricevevano la chemioterapia, il limite inferiore dell'intervallo di confidenza del 95% per il tasso di sopravvivenza a 5 anni senza metastasi era del 92% (cioè, il limite di non inferiorità) o superiore. In totale sono state arruolate 6693 donne con tumore della mammella in stadio precoce. Il rischio genomico è stato determinato utilizzando il *70-gene signature test* (MammaPrint) che prevede la classificazione in due classi di rischio; il rischio clinico è stato calcolato utilizzando una versione modificata di Adjuvant! Online. Le donne a basso rischio clinico e genomico non hanno ricevuto la chemioterapia, mentre quelle ad alto rischio clinico e genomico hanno ricevuto la chemioterapia. Nelle pazienti con risultati di rischio discordanti, è stato utilizzato il rischio genomico o il rischio clinico per determinare l'uso della chemioterapia. I risultati riportano un tasso di sopravvivenza a 5 anni senza metastasi a distanza del 94,7% (intervallo di confidenza al 95%, da 92,5 a 96,2) su un 23,2% del totale di 1550 pazienti arruolate classificate ad alto rischio clinico e basso rischio genomico e che non hanno ricevuto la chemioterapia. La differenza assoluta con le pazienti che invece avevano ricevuto la chemioterapia è stata di 1,5 punti percentuali, con un tasso più basso senza chemioterapia. Simili percentuali di sopravvivenza senza metastasi a distanza sono state riportate nel sottogruppo di pazienti che avevano ER positivo, HER2 negativo, e con linfonodi negativi o positivi. Pertanto, tra le donne con carcinoma mammario in stadio precoce che presentavano un alto rischio clinico e un basso rischio genomico di recidiva, l'assegnazione a nessuna chemioterapia sulla base del test genomico ha portato a un tasso di sopravvivenza a 5 anni senza metastasi a distanza, pari a un tasso percentuale inferiore di 1,5 punti (statisticamente non significativo) rispetto al tasso di sopravvivenza delle donne trattate con chemioterapia. Alla luce di questi risultati gli autori concludono che circa il 46% delle donne con carcinoma mammario ad alto rischio clinico potrebbe non richiedere la chemioterapia.

RxPONDER (Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer) RCT (ClinicalTrials.gov number NCT01272037)

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01272037

L'obiettivo di questo studio randomizzato è di studiare l'effetto della chemioterapia in pazienti con tumore alla mammella, con 1-3 linfonodi positivi, recettore ormonale positivo (HR+) e HER2 negativo e che hanno un punteggio di recidiva al di sotto di 25. Il trial è in corso da gennaio 2011 e si concluderà nel 2022.

Il trial comprende oltre al carcinoma duttale in situ, anche il tumore alla mammella invasivo, multicentrico, multifocale e bilaterale.

Le tabelle 4.2 e 4.3 riportano rispettivamente gli RCT e gli studi osservazionali esclusi dalla revisione.

Tabella 4.2 RCT esclusi

Trial	Sintesi	Motivo di esclusione
PLAN B RCT Clinicaltrials.gov identifier: NCT01049425 [Nitz 2017] **https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01049425**	In questo trial randomizzato i pazienti con RS ≥ 12, pN2-3 o negativi per HR/HER2 sono stati randomizzati alla chemioterapia contenente antracicline o senza antracicline. Endpoint primario: sopravvivenza libera da malattia (DFS).	Il confronto è tra differenti regimi chemioterapeutici.
OPTIMA Optimal personalised treatment of early breast cancer using multiparameter analysis. [Stein 2016, Bartlett 2016] http://www.isrctn.com/ISRCTN42400492	Questo studio RCT (fase 3 con inizio reclutamento da gennaio 2017 e fine a dicembre 2021) ha come obiettivo il rapporto costo-efficacia dei test multi-parametro predittivi per identificare chi può beneficiare della chemioterapia nelle donne con tumore alla mammella invasivo.	La popolazione include donne con N+>3 (fino a 9)

Tabella 4.3 Studi osservazionali esclusi

Studio	Sintesi	Motivo di esclusione
ADENDOM **CancerClinicalTrials.gov Identifier: NCT02773004** **https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02773004** **Donne arruolate: 203** **Stato dello studio: terminato.**	Studio prospettico sull'impatto dell'uso di EndoPredict® Genomic Test sulla decisione della chemioterapia adiuvante in pazienti con tumore del seno in stato precoce con ER-positive, Her2-negative. Outcome primario: La proporzione di pazienti la cui scelta del trattamento è cambiata a seguito del ricevimento del risultato del test genomico EPclin.	Studio osservazionale
RESCUE **Reaching for Evidence-baSed Chemotherapy Use in Endocrine Sensitive Breast Cancer** **ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03503799** **https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03503799?term=ENDOPREDICT&cond=Breast+Cancer&rank=2** **Stima di donne arruolate: 1200** **Stato dello studio: in corso, inizio luglio 2018 e fine maggio 2031**	Obiettivo: dimostrare che le donne con tumore alla mammella invasivo (ER +, HER 2 -) testate come "a basso rischio" da EndoPredict® (EPclin) e trattate con terapia endocrina solo, per almeno 5 anni hanno una sopravvivenza libera da metastasi a distanza di 10 anni (DMFS)> 90% (limite inferiore dell'intervallo di confidenza unilaterale del 95%) Outcome primario: Sopravvivenza libera metastasi a distanza [Time Frame: 10 years]	Studio osservazionale
Prospective Study of the Prosigna Assay on Neoadjuvant Clinical Decision-making in Women With HR+/Her2- Breast Cancer **ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03749421** **https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03749421** **Stima di donne arruolate: 60** **Stato dello studio: inizio novembre 2018**	Outcome primario: La misura in cui i risultati del test Prosigna cambieranno la decisione pre-test del medico per quanto riguarda il trattamento neoadiuvante dei pazienti con ER-PR + stadio II-III, carcinoma mammario HER2-negativo [Time Frame: 2 anni]	Studio osservazionale
Prospective Observational Study Evaluating Treatment Decision Impact of Prosigna® in Early Stage Breast Cancer Patients **ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02625935** **https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02625935** **Stima di donne arruolate: 206** **Stato dello studio: terminato Dicembre 2015-Giugno 2017**	Outcome primario: La proporzione di pazienti per i quali la scelta del trattamento è stata modificata a seguito del test Prosigna. [Time Frame: 6 mesi]	Studio osservazionale

4.2.2 Descrizione documenti di sintesi/HTA

Sono stati individuati 3 report HTA descritti a seguire. (D0001, D00032, C0008, C0005)

Linea guida: *"Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in people with breast cancer"*; UK, NICE 2018 https://www.nice.org.uk/guidance/dg34

La revisione sistematica di aggiornamento delle linee guida pubblicata il 19 dicembre 2018 (il prossimo aggiornamento è previsto per dicembre 2021), prodotto dal NICE, "Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in people with breast cancer" ha come obiettivo generale rispondere al quesito se i test genomici di caratterizzazione del tumore nelle donne con tumore alla mammella in stadio precoce rappresentino un uso clinicamente efficace e costo-efficace delle risorse del sistema sanitario nazionale. La popolazione si riferisce a donne con il tumore alla mammella in stadio precoce (I-II), ER positivo, HER2 negativo e con 0-3 linfonodi LN positivi. Gli outcome includono performance prognostica, predizione del beneficio chemioterapico, utilità clinica e impatto decisionale (cambiamenti nelle raccomandazioni di chemioterapia pre / post-test). Le ricerche sono state effettuate a Febbraio 2017. I test inclusi (EndoPredict, Oncotype DX, MammaPrint, IHC4 e Prosigna) e le relative raccomandazioni sono sottoelencate in tabella 4.4 (D0001, D00032, C0008, C0005).

Tabella 4.4 Raccomandazioni elaborate dal NICE nell'uso dei test genetici nelle pazienti con tumore alla mammella in stadio precoce 2018.

Test	Raccomandazione
EndoPredict® (EPclin score), Oncotype DX® Breast Recurrence Score and Prosigna®	Sì, sono raccomandati per guidare le decisione di chemioterapia adiuvante in pazienti con tumore alla mammella in stadio precoce con ER+, HER-, LN- (incluse micrometastasi*) a condizione che: - abbiano un rischio intermedio di recidiva a distanza (distant recurrence score) usando uno strumento validato come PREDICT o l'indice prognostico di Nottingham - le informazioni fornite dal test coadiuvino la scelta delle pazienti, supportate dai medici, secondo le loro preferenze - i test vengano forniti al NHS (Sistema sanitario nazionale) con gli sconti concordati nei bandi - i medici e le aziende condividano i dati relativi ai test in modo tempestivo, completo e telematico con il National Cancer Registration and Analysis Service (servizio nazionale di registrazione e analisi dei tumori) come descritto negli accordi sulla raccolta dei dati concordati con NICE
MammaPrint®	Non è raccomandato per guidare le decisioni chemioterapiche adiuvanti in pazienti con tumore alla mammella in stadio precoce con ER+, HER-, LN – in quanto non costo-efficace.
IHC4+C®	Non è raccomandato per guidare le decisioni chemioterapiche adiuvanti in pazienti con tumore alla mammella in stadio precoce con ER+, HER-, LN – perché la validità analitica del test è incerta.

*Le micrometastasi sono state e rimangono oggetto di discussione in quanto la classificazione delle micrometastasi in base alla dimensione o come queste vengono considerate in rapporto al *clinical risk score* e alla dimensione del tumore varia o non è specificata negli studi inclusi.

Il documento NICE sostiene che nella pratica clinica corrente si usa PREDICT piuttosto che Nottingham Prognostic Index (NPI); che Adjuvant! Online non è disponibile e che Oncotype DX® viene usato in caso di tumore alla mammella in stadio precoce con ER+, HER-, LN – classificate a rischio intermedio secondo strumenti di valutazione del rischio clinico disponibili (non specifica quali). Gli autori del documento del NICE prendono atto degli effetti collaterali fisici, emotivi e finanziari a breve e lungo termine della chemioterapia, come l'aumento del rischio di cardiomiopatia e leucemia. Sottolineano inoltre l'utilità dei test di profilazione del tumore alla mammella nelle donne con tumore alla mammella in stadio precoce classificate con rischio intermedio in cui la scelta della chemioterapia adiuvante è dubbia. Mentre per l'utilità clinica sempre il NICE riporta le discussioni del gruppo esterno (external advisory group – EAG) sull'applicabilità dei risultati al contesto nazionale del TAILORx relativo all'Oncotype DX® che mostra una non inferiorità della terapia endocrinologica rispetto alla chemioterapia adiuvante con terapia endocrinologica nelle

donne con tumore alla mammella in stadio precoce con ER+, HER-, LN- con Recurrence Score® 11-25, in quanto le pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia nello studio non avrebbero, secondo la pratica inglese corrente, ricevuto l'opzione della chemioterapia (C0005, C0006). Pertanto gli autori hanno chiesto un'ulteriore analisi relativa alle pazienti eleggibili alla chemioterapia secondo la pratica inglese suggerendo anche la necessità di ulteriori analisi di sottogruppo con Recurrence Score® tra 16 e 25 con età ≤50 anni e nel sottogruppo con Recurrence Score® tra 21 e 25.

L'altro studio randomizzato discusso nel report, relativo all'utilità clinica, è il MINDACT i cui risultati suggeriscono che le pazienti con alto rischio clinico e punteggio di rischio MammaPrint basso possono evitare la chemioterapia senza un aumento statisticamente significativo del rischio a 5 anni di distanza, e gli autori sottolineano la necessità di un follow up più lungo. Gli autori concludono che per l'abilità prognostica (efficacia), secondo le evidenze disponibili e nonostante i possibili bias dei trial, i test di profilazione del tumore hanno una accuratezza prognostica statisticamente significativa migliore rispetto alle caratteristiche cliniche e patologiche o a strumenti di valutazione del rischio come l'NPI. Mentre nelle pazienti con LN+ l'abilità prognostica è risultata statisticamente significativa o borderline.

Revisione sistematica: *"Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia. Revisión Sistemática"* Agenzia HTA SPAGNA 2017 [Martínez-Férez 2018]

La revisione sistematica effettuata dall'agenzia spagnola di HTA dal titolo "Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia. Revisión Sistemática" (Piattaforme genomiche di carattere prognostico-predittive nel tumore alla mammella. Aggiornamento. Revisione sistematica) ha come obiettivo aggiornare le prove sulla validità e utilità clinica dei test genetici (MammaPrint®, Oncotype DX®, EndoPredict® e Prosigna®) come test prognostico del tumore alla mammella. Le date delle ricerche includono studi dal 2013-2015 a dicembre 2017. Gli autori concludono che i test di espressione genica influiscono sul processo decisionale modificando la raccomandazione terapeutica e generalmente riducendo l'uso della chemioterapia adiuvante e in particolare: MammaPrint identifica quelle pazienti con il tumore alla mammella in stadio precoce, con e senza coinvolgimento linfonodale, che hanno un basso rischio di recidiva e che potrebbero quindi evitare la chemioterapia, questi risultati sono considerati dagli autori promettenti, ma necessitano di un tempo di follow-up più lungo e di una valutazione del beneficio chemioterapico a lungo termine; il test Oncotype DX® sembra identificare pazienti con tumore alla mammella in fase precoce ER +, HER2-, e LN negativi a basso rischio che potrebbero evitare la chemioterapia, anche se i risultati definitivi della sperimentazione clinica sulla sua utilità

non erano ancora disponibili; EndoPredict® index sembra essere un fattore prognostico indipendente per la recidiva locale a 10 anni nelle donne in post-menopausa con tumore alla mammella in stadio precoce ER+, HER2-; l'indice ROR (Prosigna) sembra essere un fattore prognostico indipendente per recidiva locale a 10 anni nelle donne in post-menopausa HR+ con tumore alla mammella in stadio precoce con 1-3 linfonodi positivi, nonostante ciò fornisce meno informazioni prognostiche in questo sottogruppo rispetto alle pazienti con linfonodi negativi.

HTA: *"MAMMAPRINT® TEST FOR PERSONALISED MANAGEMENT OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY DECISIONS IN EARLY BREAST CANCER"*
KCE Belgio 2018 [San Miguel 2018]
https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/KCE_298_Mammaprint_tests_Report__0.pdf

Il rapid report HTA prodotto dal KCE "MAMMAPRINT® TEST FOR PERSONALISED MANAGEMENT OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY DECISIONS IN EARLY BREAST CANCER" (MAMMAPRINT® TEST per la gestione personalizzata di decisioni sulla chemioterapia adiuvante nel tumore alla mammella in stadio precoce) riporta come obiettivo principale completare la valutazione clinica di un documento EUnetHTA sull'utilità clinica prodotto dallo Zorginstituut Nederland (ZiN) e in cui il KCE era revisore, con una valutazione della costo-efficacia per MammaPrint® nel contesto belga. L'utilità clinica prende in considerazione lo studio MINDACT (già descritto sopra), in cui gli autori concludono che non è ancora stato dimostrato che gli outcome di sopravvivenza globale (OS, *overall survival*) e la qualità della vita siano migliorati dalla non assegnazione alla chemioterapia in base ai risultati del MammaPrint® test per il gruppo ad alto rischio clinico/basso rischio genomico, ma che dovrebbero essere confrontate con l'immediato miglioramento nella QoL dall'aver evitato la chemioterapia e i suoi effetti collaterali. Le motivazioni sono riconducibili alla natura "open label" del trial, al fatto che il 23% dei soggetti randomizzati alla chemioterapia non l'hanno ricevuta e non sono stati inclusi nell'analisi, che il 16% di quelli randomizzati alla non chemioterapia non sono stati inclusi nell'analisi, che ad alcune di queste pazienti la classe di rischio è stata cambiata, che non ci sono dati sulla perdita al follow-up, e che gli intervalli di confidenza sono ampi per sopravvivenza libera da malattia a distanza DMFS (*distant metastasis free survival*).

4.3 Discussione

L'utilità clinica nel suo senso più stretto si riferisce alla capacità di un test di screening o diagnostico di prevenire o migliorare gli esiti avversi sulla salute come mortalità, morbilità o disabilità attraverso l'adozione di trattamenti efficaci condizionati sui risultati dei test [Khoury 2003].

Alcune linee guida di seguito citate hanno inserito delle raccomandazioni per determinati profili di pazienti e per determinati test. Le linee guida ASCO (American Society of Clinical Oncology [Krop 2017] (www.asco.org/breast-cancer-guidelines e www.asco.org/guidelineswiki) raccomandano, sulla base del trial MINDACT, l'uso di Mammaprint nelle donne con tumore alla mammella HR+, HER2-, linfonodi negativi considerate ad alto rischio clinico per guidare la decisione sulla chemioterapia. Nelle pazienti, invece, con 1-3 linfonodi positivi e ad alto rischio clinico si raccomanda l'uso del test anche se esse debbono essere informate che il beneficio della chemioterapia non può essere escluso. Gli autori non ne raccomandano l'uso nelle donne con tumori HR+/HER2- a basso rischio clinico, nei tumori HER2+, o tripli negativi. Le linee guida AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) del 2018 partendo dalle evidenze disponibili sui tre trial (TAILORx, RxPonder e MINDACT) individuano la classe in cui i test multigenici possono essere utili se disponibili, ossia il carcinoma mammario infiltrante non metastatico operato ER e/o PR positivo, HER2 negativo, in cui comunque i risultati non devono essere considerati come il solo fattore da utilizzare nella decisione di assegnazione della chemioterapia.

Le linee guida del NICE pubblicate il 19 dicembre 2018 (nice.org.uk/guidance/dg34) raccomandano l'uso di EndoPredict® (EPclin score), Oncotype DX® Breast Recurrence Score and Prosigna® per guidare la decisione di chemioterapia adiuvante in tumore alla mammella in stadio precoce con ER+, HER-, LN- (incluse le micrometastasi) se soddisfano alcune condizioni prestabilite e le donne hanno un rischio intermedio di recidiva a distanza usando uno strumento validato come PREDICT o l'indice prognostico di Nottingham, se le informazioni fornite dal test coadiuvino la scelta delle pazienti secondo le loro preferenze e se i fornitori rispettano gli accordi commerciali e di registrazione e condivisione dei dati concordati con il NICE.

Interessante è lo studio [Bartlett 2016] OPTIMA prelim che ha confrontato la stratificazione del rischio e la classificazione sottotipica di diversi test multiparametrici [(Prosigna (PAM50), MammaPrint, MammaTyper, NexCourse Breast (IHC4-AQUA), e IHC4 (IHC4)] eseguiti direttamente sulla stessa popolazione. Lo studio riporta una concordanza del solo 39.4% nella classificazione in due categorie di rischio (rischio alto *vs* rischio basso/intermedio) (C0005, C0006). TAILORx evidenzia la non inferiorità in termini di sopravvivenza a 9 anni di follow up della sola terapia ormonale rispetto alla terapia ormonale+chemioterapia nella classe di rischio intermedio, HR+, HER-, LN negativi con Recurrence Score® Oncotype intermedio 11-25, concludendo quindi che

queste pazienti possono evitare la chemioterapia. Lo studio randomizzato MINDACT, che utilizza MammaPrint®, è basato sull'utilizzo di Adjuvant! Online come classificazione di rischio che non è attualmente più disponibile nella versione online e che, per le finalità di questo report, non rispecchia l'uso corrente. Ad ogni modo i risultati confermano l'utilità dei TPM nella personalizzazione della scelta terapeutica seppur con un follow up di soli 5 anni. Il trial RxPonder che si concluderà nel 2022 con un follow up di 15 anni e che include anche pazienti con tumore della mammella invasivo (1-3 LN+, HER+, HER 2 negativo) e che ha come outcome primario l'interazione del Recurrence Score® e del beneficio chemioterapico, ha tra gli outcome secondari la tossicità, dato che sicuramente sarà di interesse in quanto non contemplato dagli studi qui inclusi.
Ulteriori evidenze saranno comunque necessarie sulla concordanza di classificazione del rischio tra test genetici disponibili, sull'inquadramento di determinati sottogruppi in cui raccomandare un particolare test genetico, come anche sugli outcome della qualità della vita e gli effetti collaterali della chemioterapia che non sono stati approfonditi in questo report. (D0011, D0016, D0012, D0013, C008, C000401, D0017).

Bibliografia

Bartlett JM, Bayani J, Marshall A, et al. Comparing Breast Cancer Multiparameter Tests in the OPTIMA Prelim Trial: No Test Is More Equal Than the Others. J Natl Cancer Inst. 2016;108(9):djw050. Published 2016 Apr 27. doi:10.1093/jnci/djw050

Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, Pierga JY, Brain E, Causeret S, DeLorenzi M, Glas AM, Golfinopoulos V, Goulioti T, Knox S, Matos E, Meulemans B, Neijenhuis PA, Nitz U, Passalacqua R, Ravdin P, Rubio IT, Saghatchian M, Smilde TJ, Sotiriou C, Stork L, Straehle C, Thomas G, Thompson AM, van der Hoeven JM, Vuylsteke P, Bernards R, Tryfonidis K, Rutgers E, Piccart M; MINDACT Investigators. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):717-29. doi: 10.1056/NEJMoa1602253.

Khoury MJ. Genetics and genomics in practice: the continuum from genetic disease to genetic information in health and disease. Genet Med 2003;5:261–268.

Krop I, Ismaila N, Andre F, et al. 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 focused update. J Clin Oncol 2017; 35: 2838-47.

Martínez-Férez IM, Viguera-Guerra I, Rosario-Lozano [et al]. Plataformas genómicas de carácter pronóstico-predictivo en el cáncer de mama: actualización de la evidencia. Revisión Sistemática. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS; 2018.

San Miguel L, Dubois C, GerkensS, Harrison J, Hulstaert F. MammaPrint® test for personalised management of adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2018. KCE Reports 298. D/2018/10.273/09

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Goetz MP, Olson JA Jr, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin PM, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Berenberg JL, Abrams J, Sledge GW Jr. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N Engl J Med. 2018 Jul 12;379(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1804710. Epub 2018 Jun 3.

5. Costi e valutazione economica

Domande di ricerca

ID	AE (domanda di ricerca)
E0001	Quali tipologie di risorse sono impiegate durante l'utilizzo dei TPM e dei suoi comparatori (identificazione delle risorse)?
E0002	In che quantità vengono utilizzate le risorse correlate all'utilizzo dei TPM e dei suoi comparatori (misurazione risorse)?
E0009	Quali sono i costi delle risorse misurati e/o stimati dei TPM e dei suoi comparatori (valutazione delle risorse)?
D0023	In che modo l'uso dei TPM modifica il bisogno di altre tecnologie o di utilizzo di risorse?
G0007	Qual è il probabile impatto sul budget nella implementazione dei TPM?
E0005	Qual è (quali sono) gli esiti sulla salute misurati e/o stimati dei TPM e del suoi comparatore(i) (identificazione degli outcome, misurazione e valutazione)?
E0006	Quali sono le differenze stimate nei costi e negli outcome tra i TPM e i comparatori?
E0010	Quali sono le incertezze sui costi e sulla valutazione economica dei TPM e dei suoi comparatori?
E0013	Quali assunzioni metodologiche sono state fatte in relazione ai TPM e ai comparatori?

5.1 Metodi

Scopo principale di una analisi economica è fornire al decisore elementi e relative informazioni per comprendere la sostenibilità della prestazione sanitaria oggetto di studio. A tal fine, per quanto riguarda i TPM è stata effettuata una revisione degli studi economici presenti in letteratura. Per i dati relativi al costo dei TPM sono state utilizzate come base informativa, le indicazioni derivanti dal questionario somministrato ai produttori e dai clinici esperti.

Per l'analisi della letteratura è stata effettuata una ricerca sulle banche dati Medline, Embase e Cochrane Library (agosto 2018) come avvenuto per il domain dell'utilità clinica (vedi appendice 1). Sono stati estratti gli studi economici sui TPM, dal 2000 ad oggi. Il management degli studi è avvenuto utilizzando il software EndNote X7.2. Gli studi selezionati per l'inclusione sono stati estratti in forma tabellare e descritti in maniera qualitativa.

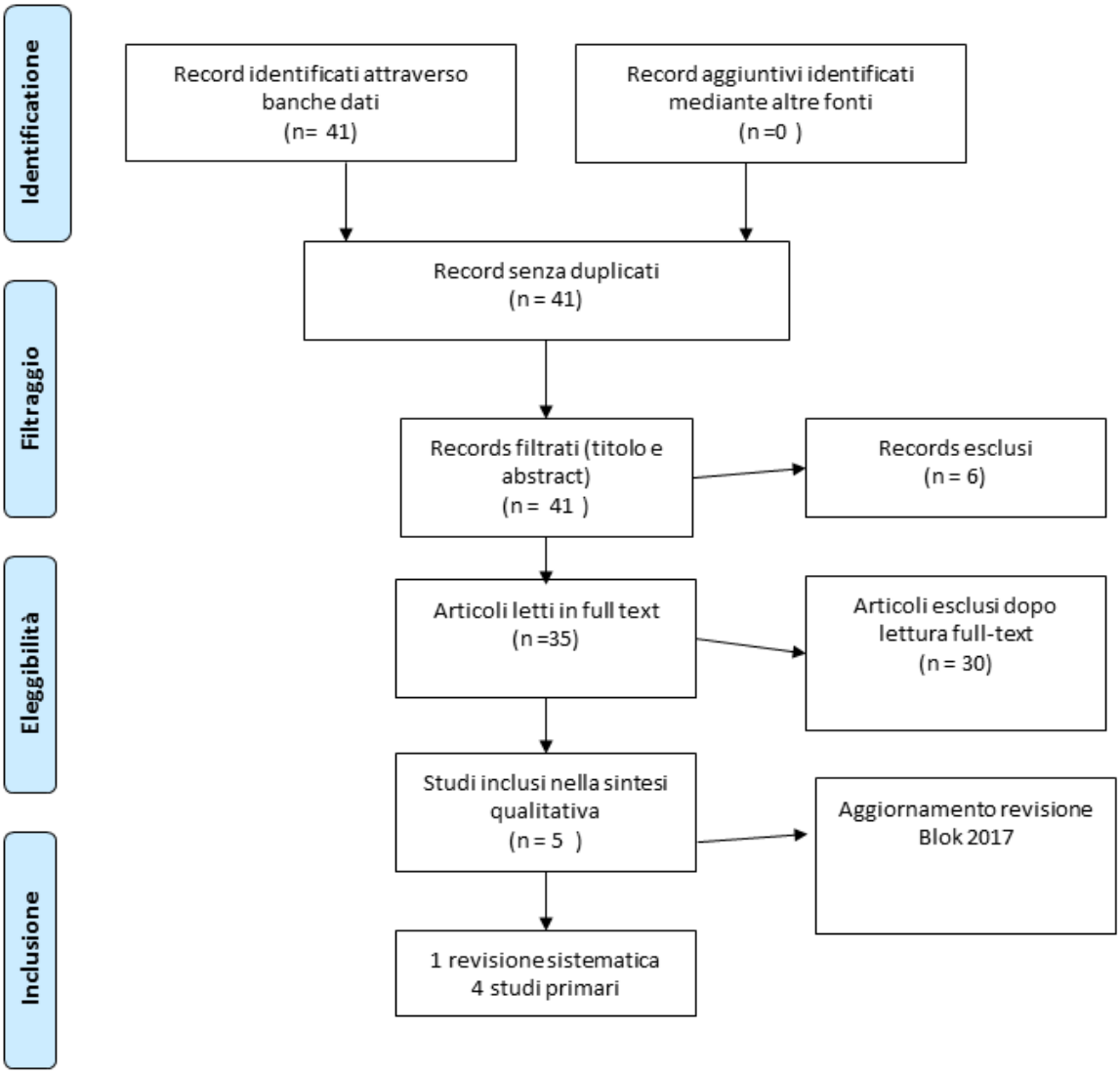
5.2 Risultati

5.2.1 Revisione della letteratura

La strategia di ricerca ha prodotto 41 risultati, i cui titoli ed abstract sono stati letti per un primo filtraggio di studi. Di questi, 35 sono stati letti in full text per l'analisi di inclusione. Tra gli studi letti interamente è stata trovata una revisione della letteratura [Blok, 2017] pubblicata nel 2017 con ricerche effettuate o aggiornate entro la fine nel 2016. È stato deciso di riportare i risultati della revisione sistematica Blok 2017 e di aggiornarla con gli studi pubblicati nel corso del 2018 (fino ad agosto 2018). La figura 1 riporta il diagramma dell'inclusione degli studi inclusi nella presente revisione sistematica. La lista degli studi esclusi con motivazione sono riportati in appendice 2.

Figura 1. Diagramma inclusione degli studi

Da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097



Descrizione revisione sistematica Blok 2017

La revisione sistematica di Blok 2017 ha valutato quattro criteri legati alla determinazione del valore da attribuire ai test genetici MammaPrint®, Oncotype DX®, Prosigna® ed EndoPredict®: metodologia e sviluppo del test, validazione clinica, utilità clinica e il valore economico dei test prognostici multigenici. Quest'ultimo aspetto, di pertinenza del presente ambito di valutazione, risulta importante poiché i test hanno un costo superiore rispetto alla valutazione tradizionale sulla opportunità di somministrare o meno la terapia adiuvante e, pertanto, il loro utilizzo deve essere giustificato a fronte di benefici clinici, di salute e di riduzione dei costi legati alla riduzione dell'utilizzo della terapia adiuvante.

La revisione di Blok ha incluso 44 studi di cui la maggior parte (32 studi) relativi al test Oncotype DX®. La maggior parte degli studi inclusi nella revisione di Blok ha valutato il test genetico rispetto a strategie in cui non è previsto l'uso di un test genomico. Secondo gli autori, da un punto di vista metodologico, solo 2 studi hanno effettuato una valutazione considerando gruppi di pazienti reali con e senza test genomico. Le restanti 42 valutazioni hanno utilizzato un modello matematico per lo stesso gruppo di pazienti effettivi o ipotetici. Sempre secondo gli autori, tali modelli matematici si basavano su una diminuzione dell'utilizzo della chemioterapia adiuvante (causata da un passaggio al basso rischio superiore allo spostamento dei pazienti verso l'alto rischio), su una diminuzione delle recidive e un aumento degli anni di vita e dei QALY (a causa della diminuzione delle ricorrenze e della tossicità della chemioterapia). Pertanto i costi totali dell'assistenza sanitaria aumentano o diminuiscono a seconda dell'equilibrio tra i costi del test e i risparmi sulla chemioterapia e sulle recidive.

Gli autori della revisione sistematica hanno illustrato l'impatto dei TPM sui QALY e sui costi come riportato negli studi inclusi. Secondo gli autori, in 14 studi i TPM sono risultati essere vantaggiosi in termini di risparmio di costo, mentre in 26 studi si ha un aumento dei costi legato all'utilizzo dei TPM. In linea generale gli autori sostengono la non apparente differenza tra gli esiti stimati nei differenti TPM considerati e anche il range di costo tra le pazienti linfonodo-negative e linfonodo-positive risultano comparabili. Le pazienti linfonodo-negative hanno stime di guadagni di QALY maggiori rispetto alle pazienti linfonodo-positive. Considerando il miglioramento degli esiti dei pazienti i TPM sono risultati costo efficaci nel 90% degli studi inclusi, non superando la soglia di accettabilità dei 40.000 euro per QALY guadagnato.

Gli autori della revisione riportano anche i limiti dei risultati della revisione condotta. In primo luogo la maggioranza delle valutazioni economiche ha sviluppato un modello di analisi basato su una molteplicità di fonti, utilizzando informazioni provenienti da contesti differenti e adattati allo studio. In secondo luogo, gli studi economici generalmente valutano l'uso di test genomici in ampi gruppi di donne, invece di combinare il profilo genomico con altri fattori prognostici per identificare quelle

donne per le quali il TPM non fornisce un valore aggiunto sufficiente o potrebbe addirittura essere dannoso.
Le tabelle 1 e 2 riportano una sintesi delle caratteristiche principali e dei risultati della revisione sistematica di Blok.

Descrizione studi economici primari

A partire dai risultati della revisione sistematica di Blok 2017 sono stati presi in considerazione solo gli studi pubblicati nel corso degli anni 2017 e del 2018, partendo cioè dalla data delle ricerche effettuata dagli autori della revisione sistematica inclusa. Dalla ricerca della letteratura sono risultati 4 studi economici relativi all'utilizzo dei TPM [Waintraub 2017; Chandler 2018; Lux 2018; Martinez Del Prado 2018]. Due studi [Waintraub 2017; Chandler 2018] sono stati condotti in USA uno in Germania [Lux 2018] e uno in Spagna [Martinez Del Prado 2018]. Per quanto riguarda il tipo di analisi economica, due studi hanno sviluppato un'analisi di impatto finanziario [Lux 2018; Martinez Del Prado 2018], uno [Chandler 2018] ha sviluppato una valutazione costo per QALY e l'ultimo una analisi dei costi [Waintraub 2017]. La prospettiva dell'analisi è di tipo pubblico/assicuratore/società. Tutti gli studi hanno effettuato una valutazione economica del test Oncotype Dx® e solo uno studio [Lux 2018] ha preso in considerazione anche gli altri tre test in commercio (Endopredict®, Mammaprint® e Prosigna®). La popolazione considerata negli studi è sempre riferita a donne con tumore della mammella in stadio precoce, operabile ER+ HER2- Stadio I e II. Per quanto riguarda l'identificazione delle risorse (E0001) tutti gli studi hanno preso in considerazione i costi della chemioterapia, dei farmaci aggiuntivi e il costo degli eventi avversi legati al trattamento chemioterapico. Alcuni studi hanno aggiunto i costi della perdita di produttività, della malattia [Waintraub 2017, Lux 2018]. Solo due studi hanno riportato la misurazione delle risorse impiegate (E0002) mentre tutti riportano la valutazione delle risorse (E0009).
Uno studio [Waintraub 2017] riporta costi mediani suddivisi per stadio I e stadio II e per pazienti che effettuano il test TPM e quelli che non lo effettuano. Le voci di costo trainanti il costo totale sono rappresentate dai test per la misurazione del fattore di crescita tumorale e dei trattamenti farmacologici aggiuntivi. Lo studio di Chandler 2018 per lo stadio I e II insieme riporta le differenze in termini di costo delle risorse in caso di effettuazione o meno della chemioterapia in cui la voce trainante risulta essere il costo della terapia in caso di ricorrenza evidenziando anche un minore costo in caso di pazienti di età superiore ai 65 anni. Nello studio di Lux 2018, prende in considerazione il costo dell'assenza per malattia dal lavoro, le perdite di produttività e l'incapacità lavorativa dimostrando queste voci di costo come trainanti in caso di effettuazione della CT, mentre nello studio di Martinez Del Prado 2018 le voci di costo che influenzano il costo totale sono rappresentate dagli eventi avversi.

La tabella 5 riporta la misurazione (E0002) e la valutazione delle risorse (E0009) considerate da ciascuno studio. Solo due studi riportano il costo del TPM valutato. Nello studio che ha valutato tutti i 4 test in commercio [Lux 2018] il test che ha il costo più elevato è Oncotype DX® comprensivo, come il MammaPrint®, del costo del service, mentre per gli altri due test (EndoPredict® e Prosigna®) il costo del test comprende solo il costo dei reagenti.
Per quanto riguarda i costi totali calcolati negli studi (Tabella 6) si assiste a situazioni differenti. Nello studio di Waintraub il costo della chemioterapia supera il costo della terapia ormonale, ma effettuando il TPM si assiste ad un aumento dei costi nei primi sei mesi di terapia nel caso in cui la paziente si trovi allo stadio I della malattia, poiché l'utilizzo del TPM individua più pazienti da sottoporre a CT adiuvante, mentre per lo stadio II si assiste ad un decremento dei costi in quanto eviterebbe alle pazienti il ricorso alla chemioterapia. Nello studio di Chandler 2018 l'utilizzo nella pratica del TPM Oncotype DX® comporterebbe un aumento del costo calcolato dagli autori in caso di non utilizzo del test per la valutazione del rischio, mentre per Lux 2018 solo l'utilizzo dell'Oncotype DX® comporta, in Germania, un impatto positivo sul budget e quindi un risparmio. Infine, lo studio di Martinez Del Prado 2018 mostra che l'Oncotype DX® nel breve periodo non è una tecnologia cost saving; lo diventa solo considerando le perdite di produttività delle pazienti.

Conclusioni Revisione sistematica

Rispetto alle conclusioni della revisione sistematica di Blok 2017 possiamo constatare che permane anche negli studi pubblicati nel corso del 2017 e del 2018 una variabilità nelle conclusioni. Si assiste ad una differenziazione delle analisi in termini di costi considerati che comportano necessariamente delle differenze nelle valutazioni sul costo totale. Questa è una variabilità normale tra studi perché le valutazioni economiche sono contesto-dipendente e difficilmente le valutazioni sono trasferibili da un contesto ad un altro se non per le risorse utilizzate. La loro misurazione e valutazione invece non sono notoriamente trasferibili. Inoltre, le assunzioni fatte dai vari modelli economici non rendono agevole la confrontabilità dei risultati.

Tabella 1: Sintesi delle caratteristiche della revisione sistematica inclusa

Studio	Obiettivo/Razionale	Metodo	Banche dati Anno ricerche Lingua	Outcome economici specifici
Blok 2017	Valutazione di quattro aspetti (metodologia e sviluppo del test; validazione clinica; utilità clinica e valore economico dei test prognostici multigenici) relativi ai TPM	Popolazione: NR Intervento: Oncotype DX®; MammaPrint®; Prosigna®; Endopredict® Comparatore: NR Outcome: valore economico dei test prognostici multigenici.	Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane Library. Anno ricerche: 2016 Lingua: Non Riportato	Costi Costo beneficio Costo utilità Costo efficacia QALY e anni di vita guadagnati

Tabella 2: Sintesi dei risultati principali della revisione sistematica inclusa

Studio	Risultati economici	Qualità degli studi	Conclusioni	Finanziamento/Conflitto di interesse
Blok 2017	Risultati economici non sottoponibili a metanalisi. TPM *cost saving* nel 35% si ha una diminuzione dei costi; nel 65% un aumento. Incremento medio calcolato dagli autori pari a €449 TPM costo efficaci nel 90% degli studi (soglia pari a €40.000)	Non riportato	I due test più usati (OncotypeDX® e Mammaprint®) hanno tassi di costo efficacia favorevoli al loro utilizzo.	Finanziamento: non riportato Conflitto di interesse dichiarato: Nessuno

Tabella 3. Caratteristiche generali degli studi inclusi -1

Studio	Paese	Anno Analisi (dati)	Obiettivo	Tipo di analisi economica e modello	Prospettiva	Intervento/dispositivo valutato	Comparatore	Popolazione
Waintraub 2017	USA	2010-2014	Misurazione dei costi ambulatoriali sostenuti nei primi sei mesi di trattamento utilizzando TPM	Analisi di costo	NR	Oncotype Dx	NA	Stadio I e II; Linfonodo ascellare negativo; HR positivo; HER2/neu oncogeno-negativo
Chandler 2018	USA	2000-2012 (2 periodi: periodo pre Oncotype Dx dal 2000 al 2004 e periodo post Oncotype Dx dal 2005 al 2012)	Probabile costo-efficacia del test Oncotype Dx nella comunità di pratica.	Modello di costo per QALY	NC (assicuratore/società)	Oncotype Dx	Usual Care	Stadio I e IIA, HER2-negativo
Lux 2018	Germania	NC	Sviluppo di una analisi di impatto sul budget di breve periodo nell'utilizzo dei TPM, per fornire ulteriori prove sui loro benefici per i pazienti e il servizio sanitario.	Analisi di impatto sul budget	Pagatore e società (tedesca)	EndoPredict; Mammaprint; Oncotype Dx; Prosigna.	NA	Donne con tumore al seno in stadio iniziale, con recettori estrogeno positivi, HER2-negativo, 0-3 linfonodo positivo
Martinez Del Prado	Spagna	2012-2015	Condurre una valutazione di impatto sul budget Studio osservazionale multicentrico, prospettico sull'utilizzo del test Oncotype Dx nella decisione di somministrare la chemioterapia adiuvante in 4 ospedali baschi)	Analisi di impatto sul budget	Sistema sanitario pubblico	Oncotype Dx	NA	Tumore al seno operabile in stadio precoce; ER+/HER2-: TNM: pT1b, grado III, Ki-67>=14%; pT1c eccetto Grado I e Ki-67 <14%; pT2 (eccetto grado III).

NR: Non riportato; NA: Non applicabile

Tabella 4. Caratteristiche generali degli studi inclusi -2

Studio	Outcome del modello	Benefici considerati	Orizzonte temporale	Attualizzazione
Waintraub 2017	Costo sei mesi di terapia con e senza Oncotype Dx: Stadio I (Chemioterapia e Terapia ormonale) Stadio II (Chemioterapia e Terapia ormonale)	NA	Sei mesi	NA
Chandler 2018	Costo incrementale per QALY	QALY	25 anni	3%
Lux 2018	Risparmio/Aumenti di costo annuale con e senza utilizzo TPM (considerando 20000 donne tedesche per i quali la raccomandazione sulla chemioterapia è incerta)	NA	1 anno	NA
Martinez Del Prado 2018	Costi di breve periodo sulla base dei cambiamenti nella decisione chemioterapica con o senza il TPM	NA		NA

Tabella 5: Informazioni sull'utilizzo delle risorse

Studio	Identificazione delle risorse (costi considerati) (E0001)	Misurazione delle risorse (E0002)	Valutazione delle risorse (E0009)			Valuta/Anno
Waintraub 2017	Chemioterapia; gestione/somministrazione chemioterapia; Fattori di crescita; Fattori di crescita gestione/somministrazione ; Trattamento di supporto; SCMs gestione/somministrazione ADMINISTRATION); Terapia Ormonale (orale); Terapia ormonale (IV/SQ); Visita; Esami di laboratorio. Fonte dei dati: John Theurer Cancer Center	NR		**Stadio I**		US$/ Anno non riportato
				Con Oncotype	**Senza Oncotype**	
				CT [TO]	CT [TO]	
			Chemioterapia	$2.774 [-]	$2.376 [$-]	
			Gestione chemioterapia	$2.163 [-]	$1.867 [$-]	
			Fattori di crescita	$8.961 [-]	$11.903 [$-]	
			Gestione (fattori di crescita)	$566 [-]	$719 [$-]	
			Terapia farmacologica di supporto (TFS)	$4.272 [5]	$3.627 [$2]	
			Gestione (TFS)	$0 [$7]	$0 [$4]	
			Terapia ormonale orale	$809 [$1.950]	$393 [$1.805]	
			Terapia ormonale (non orale)	$ 244 [$236]	$174 [$57]	
			Gestione terapia ormonale	$9 [$5]	$4 [$1]	
			Visite	$1.225 [$394]	$1.281 [$386]	
			Esami di laboratorio	$280 [$134]	$290 [$133]	
				Stadio II		
				Con	**Senza**	

	Oncotype CT [TO]	Oncotype CT [TO]
Chemioterapia	$2.814 [$-]	$2.307 [$-]
Gestione chemioterapia	$2.480 [$-]	$2.799 [$-]
Fattori di crescita	$16.223 [$-]	$15.025 [$-]
Gestione (fattori di crescita)	$965 [$-]	$1.127 [$-]
Terapia farmacologica di supporto (TFS)	$5.436 [$-]	$3.930 [$-]
Gestione (TFS)	$19 [$-]	$0 [$-]
Terapia ormonale orale	$682 [$1.609]	$222 [$1.306]
Terapia ormonale (non orale)	$139 [$500]	$178 [$0]
Gestione terapia ormonale	$3 [$10]	$11 [$0]
Visite	$2.241 [$424]	$2151 [$608]
Esami di laboratorio	$458 [$140]	$442 [$172]

Studio	Identificazione delle risorse (costi considerati) (E0001)	Misurazione delle risorse (E0002)	Valutazione delle risorse (E0009)		Valuta/Anno
Chandler 2018	Costo Oncotype Costo terapia iniziale (con e senza chemioterapia) Costo trattamento tossicità chemioterapia Costo della ricorrenza (terapia) Costi per la continuazione delle cure Costi per la fase terminale Costi del tempo del paziente Fonte dei dati: dati nazionali; letteratura; registro KPNC (Kaiser Permanente Northern California).	NR	**Stadio I e Stadio II**		US$/2015
			Costo Oncotype DX (range)	$3.416 ($2.657-$4.175)	
			Costo cura fase iniziale		
			Con CT <65 anni [>=65 anni]	 $40.987 [$38.997]	
			Senza CT <65 anni [>=65 anni]	 $28.648 [$26.145]	
			Costo trattamento tossicità CT	$17.113	
			Costo terapia ricorrenza	$64.320	
			Costo prosecuzione della cura <65 anni [>=65 anni]	 $2.539 [$2.539]	
			Costo cura fase terminale		
			In caso di decesso per tumore al seno <65 anni [>=65 anni]	 $108.914 [$72.610]	
			Senza morte per causa tumore al seno <65 anni [>=65 anni]	 $860 [$860]	
			Costi tempo del paziente		
			CT	$588	
			Trattamento tossicità CT	$1.215	
Lux 2018	Chemioterapia; test diagnostici; farmaci ulteriori; costo del test; costi indiretti (trasporto); Malattia; Perdita di produttività; eventi avversi (di breve e di lungo periodo) Fonte dei dati: University Breast Center (Franconia) presso Ospedale universitario di Erlangen (Germania); Opinione esperti; Formulario Rote Liste®; Database Einheitlicher Bewertungsmasstab	Test TPM	1 test	**Voce di costo** Test TPM	**Costo totale per CT** Endopredict [€1.800 solo reagenti] MammaPrint [€3.000 service completo] Oncotype DX [€3.296 service completo] Prosigna [€2.900	€/ 2016

				solo reagenti]	
		CT	Da 1 a 12 cicli	CT (range per tipo di farmaco)	[€156,84 - €6.334,08]	
		Terapia concomitante	Variabile a seconda del farmaco	Terapia concomitante (range per tipo di farmaco)	[€32 - €364,96]	
		Trapianto capelli	1 per paziente	Trapianto capelli	€655,64	
		Ecocardiografia	1 prima di ogni ciclo di CT	Ecocardiografia	€50,40	
		Impianto catetere	1 catetere per pz	Impianto catetere	€494,40	
		Esami del sangue	2 test a settimana	Esami del sangue	€69	
		Altre analisi del sangue	1 prima di ogni iniezione	Altre analisi del sangue	€187,20	
		Costi indiretti	Trasporto (2 viaggi per ciascuna visita)	Costi indiretti	€76,75	
		Malattia	24 settimane	Malattia	€2892,24	
		Perdita di produttività	Perdita di 155 giorni lavorativi	Perdita di produttività	€18.291,10	
		Incapacità lavorativa	-	Incapacità lavorativa	€38.559,91	
		Eventi avversi di breve periodo (Range)	Variabile a seconda dell'evento (dall'1 all'8% dei casi)	Eventi avversi di breve periodo (Range)	[€0,68 - €170,70]	
		Eventi avversi di lungo periodo (Range)	0.76-0.80% dei casi	Eventi avversi di lungo periodo (Range)	Infarto [€273,37] Leucemia [€242,47]	
Martinez Del Prado 2018	Chemioterapia; G-CSF (colony-stimulating factor-fattore stimolante le colonie)	**Risorsa**	**Unità**	**Risorsa**	**Costo unitario**	€/2014
		G-CSF	-	G-CSF	€78,40	
		Ospedalizzazione per eventi avversi	-	Ospedalizzazione per eventi avversi	€1.620,81	
		Day hospital	-	Day hospital	€89,11	
		Farmaco CT (range)	Da 3 a 12 cicli	Farmaco CT (range)	[€6,50 - €24,73]	
		Follow up medici	-	Follow up medici	€129,19	

SCMs: Subtype classification models; NC: non chiaro; CT: Chemioterapia; TO: Terapia Ormonale; G-CSF: Fattore di crescita metastatica

Tabella 6: Risultati di efficacia, costo e costo-efficacia. Analisi di sensitività

Studio	Costi totali			Efficacia				Rapporto incrementale di costo efficacia
Waintraub 2017		**Chemioterapia**	**Terapia ormonale**	**Stadio**	**TPM eseguito**	**Trattamento**	**N (%)**	NA
	STADIO 1 (costo mediano)			Stadio 1	Oncotype Dx	Chemioterapia	19 (16%)	
	Con Oncotype Dx	$21.304	$2.732			Terapia Ormonale	111 (84%)	
	Senza Oncotype Dx	$22.633	$2.389		NON Oncotype Dx	Chemioterapia	8 (14%)	
	STADIO II					Terapia Ormonale	57 (86%)	
	Con Oncotype Dx	$31.458	$2.684					
	Senza Oncotype Dx	$24.711	$28.191	Stadio 2	Oncotype Dx	Chemioterapia	10 (29%)	
	Pz trattati con chemioterapia adiuvante vs terapia ormonale					Terapia Ormonale	25 (71%)	
		Chemioterapia (50 pz)	**Terapia ormonale (177 pz)**		NON Oncotype Dx	Chemioterapia	13 (87%)	
	Costo medio	$24.955	$2.654			Terapia Ormonale	2 (13%)	
	Pz in stadio I							
		Chemioterapia	**Terapia ormonale**					
	Costo medio	$20.989	$2.657					
	Costo del test	$4.175						
Chandler 2018	**Uso test**		**Costo ($)**	**Uso test**		**QALYs**		Costo incrementale per QALY: $188,125
	Valutazione standard senza uso Test		90.879	Valutazione standard senza uso Test		10,4710		
	Pratica di comunità (community practice) con utilizzo del test		91.180	pratica di comunità con utilizzo del test		10,4726		

Tabella 6: Risultati di efficacia, costo e costo-efficacia. Analisi di sensitività continua

Studio	Costi totali				Efficacia	Rapporto incrementale di costo efficacia
Lux 2018	Costo annuale (medico e non medico) della chemioterapia: €19,003 (prospettiva del pagatore) – €84,412 (Prospettiva Società)				NA	NA
	Budget impact TPM (20 cicli di chemioterapia)					
		Risparmio costi (Prospettiva pagatore) €		Risparmio costi (Prospettiva Società) €		
		20.000 donne	Per donna	20.000 donne	Per donna	
	Oncotype Dx	-18,4 mln	-919	-266 mln	-13,281	
	Mammaprint	68,3 mln	3,415	92,6 mln	4,632 mln	
	Prosigna	96,3 mln	4,815	209 mln	10,431	
	Endopredict	39 mln	1,950	47,8 mln	2,389	
	Budget impact TPM (in donne inizialmente indirizzate alla chemioterapia)					
	TPM (% di pz che evitano la CT)	Risparmio costi (Prospettiva pagatore) €		Risparmio costi (Prospettiva Società) €		
		20.000 donne	Per donna	20.000 donne	Per donna	
	Oncotype Dx (33%)	-59,5 mln	-2,975	-491 mln	-24,560	
	Mammaprint (34,8%)	-72,1 mln	-3,605	-527 mln	-26,338	
	Prosigna (11,1%)	15,8 mln	789	-130 mln	-6,479	
	Endopredict (44,3 %)	-132 mln	-6,611	-711 mln	-35,563	
	Budget impact TPM (in donne inizialmente indirizzate alla terapia endocrina)					
	TPM (% di pz che aggiungono la CT)	Aumento costi (Prospettiva pagatore) €		Aumento costi (Prospettiva Società) €		
		20.000 donne	Per donna	20.000 donne	Per donna	
	Oncotype Dx (25.2%)	162 mln	8,077	491 mln	24,535	
	Mammaprint (24,4%)	153 mln	7,644	473 mln	23,627	
	Prosigna (14,4%)	113 mln	5,632	301 mln	15,038	
	Endopredict (31,8 %)	157 mln	7,846	573 mln	28,658	
Martinez Del Prado 2018	**Costo totale senza Oncotype (€)**				NA	NA
	Trattamento: €637,101 Perdita di produttività: €1,393,291					
	Costo totale con Oncotype (€)					
	Trattamento: €267,361 Oncotype: €1,050,620 Perdita di produttività: €600,511					

Tabella 7: Finanziamento e conflitto di interessi

Studio	Conclusione degli autori	Finanziamento	Conflitto di interesse
Waintraub 2017	L'utilizzo del test Oncotype Dx riduce i costi ambulatoriali osservati nei primi 6 mesi di trattamento nei pazienti in stadio II o di grado 2/3 tra quelli linfonodo negativi, mentre aumenta i costi per i pazienti in stadio I o con grado tumorale 1.	Cota Inc.	Dichiarato
Chandler 2018	Il rapporto di costo efficacia del test Oncotype Dx vs la pratica di non utilizzo è risultato maggiore di altri rapporti di costo efficacia comunemente accettati. Il cambiamento di alcuni fattori porterebbero ad un miglioramento di tale rapporto	NR	Disponibile, ma non riportato
Lux 2018	L'utilizzo dell'Oncotype è associato ad un risparmio dei costi in Germania	Ossian Health Economics and Communications ha ricevuto una consulting fees da Genomic Health per supportare la stesura del manoscritto.	Dichiarato
Martinez Del Prado 2018	L'impatto sul budget nel breve periodo dell'Oncotypype Dx non è cost saving per il servizio sanitario basco. Lo diventa solo considerando le perdite di produttività.	NC	Dichiarato (assente)

Considerazioni Guida NICE [2018]

A revisione sistematica conclusa (dicembre 2018), in fase di stesura del presente documento è stato pubblicato l'aggiornamento della guida NICE "Tumour profiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer". La guida NICE valuta diversi test tra cui Endopredict®, Mammaprint® e Oncotype DX®. Per quanto riguarda la valutazione economica il gruppo valutativo ha effettuato una valutazione economica originale secondo la prospettiva del Servizio sanitario inglese con un orizzonte temporale a vita (42 anni), utilizzando come fonte dei dati le analisi effettuate nello studio TransTAC (che non prende in considerazione il trattamento chemioterapico) per i soli pazienti inglesi. Il modello markoviano utilizzato si è basato su un albero decisionale in cui le pazienti sono state classificate, per la decisione se somministrare o meno la terapia adiuvante, in pazienti per le quali viene applicata la pratica corrente e pazienti che vengono sottoposte ai TPM con un profilo del rischio tumorale del test basso, medio e alto per Oncotype DX® e basso e alto per EndoPredict® e MammaPrint®. L'albero decisionale ha combinato quindi gruppi di pazienti divisi in base alla categoria di rischio e dell'utilizzo o meno della chemioterapia adiuvante. Gli stati di salute inclusi sono stati: paziente libera da metastasi a distanza, recidiva a distanza, eventi avversi di lungo periodo e morte. La valutazione ha avuto come input sia la probabilità di sviluppare metastasi a distanza che la probabilità di ricevere la chemioterapia nei gruppi di pazienti considerati. Nella analisi di sensibilità, a differenza dell'analisi di scenario base, è stata presa in considerazione anche la capacità del TPM (ma solo per Oncotype DX®) di predire gli effetti della chemioterapia. Gli ulteriori input del modello sono stati la sopravvivenza dopo metastasi a distanza.

Per quanto riguarda i costi, l'analisi condotta ha preso in considerazione i costi dei TPM, i costi associati alla chemioterapia adiuvante, quelli della terapia endocrina, visite mediche di controllo, esami diagnostici nei primi 5 anni dopo l'intervento; costo del trattamento in caso di recidive locali e distanti (farmaci, visite, ospedalizzazione, esami diagnostici); costi della terapia terminale.

La tabella 8 riporta i risultati dello scenario base, partendo dalle assunzioni fatte dal gruppo di valutazione nel modello probabilistico.

Tabella 8: Risultati di costo efficacia del modello base

Test	Gruppo di pazienti	ICER (QALY guadagnato) (valori al 2016)
Endopredict®	LN negativo e NPI pari o minore a 3.4	£147,419 (~ €200,000)
	LN negativo; NPI superiore a 3.4	£46,788 (~ €63,000)
	LN positivo	£21,458 (~€29,000)
Oncotype DX®	LN negativo e NPI pari o minore a 3.4	£122,725 (~ €165,000)
	LN negativo; NPI superiore a 3.4	Dominato dalla pratica corrente
	LN positivo	Dominato dalla pratica corrente
Prosigna®	LN negativo e NPI pari o minore a 3.4	£91,028 (~ €123,000)
	LN negativo; NPI superiore a 3.4	£26,058 (~ €35,000)
	LN positivo	£28,731 (~ €39,000)
Mammaprint®	Tutte le pazienti	£131,482 (~€178,000)

NPI: Nottingham Prognostic Index

Nell'analisi di sensibilità deterministica condotta dagli autori, Oncotype DX® ha sempre un ICER superiore alla soglia di accettabilità oppure è dominato dalla pratica corrente. Oncotype DX® domina la pratica corrente solo quando si assume che il test predice gli effetti del trattamento chemioterapico. Per i test Prosigna® ed EndoPredict®, l'analisi di sensibilità varia a seconda dei sottogruppi di pazienti, mostrando sia un ICER superiore che inferiore alla soglia di accettabilità. Per MammaPrint® i valori sono sempre superiori alla soglia di accettabilità.

L'analisi svolta non ha però tenuto conto degli effetti provocati dalla chemioterapia e gli stessi autori sostengono l'importanza di prenderla in considerazione insieme gli effetti che la loro inclusione potrebbero avere nella riduzione dei valori degli ICER.

Gli autori fanno tuttavia emergere l'incertezza ancora esistente per quanto riguarda gli aspetti clinici relativi all'uso dei test, e alcuni risultati possono essere maggiormente favorevoli all'utilizzo dei test in considerazione di un costo inferiore o in relazione ad un loro utilizzo per determinati sottogruppi di pazienti.

La raccomandazione del NICE in considerazione degli aspetti di efficacia e di costo efficacia è favorevole all'utilizzo dei test Oncotype DX®, EndoPredict® e Prosigna® nelle pazienti con ER positivo, HER2 negativo e LN negativo in determinate condizioni economiche, ossia uno sconto sul

test pattuito con le case produttrici. Il test MammaPrint® non è raccomandato perché non è costo efficace.

5.2.1 Il costo dei TPM in Italia

In Italia i TPM non sono inclusi nel LEA e pertanto non sono rimborsati dal SSN rendendo praticamente nulla la loro tracciabilità in termini di consumo all'interno dei flussi informativi ministeriali. Il costo dei test è stato stati rilevato dalle informazioni ottenute mediante questionario somministrato ai produttori dei TPM (solo tre produttori su quattro hanno inviato ad Agenas il questionario compilato):

Test	Costo test	Setting
EndoPredict® Myriad International GmbH /Myriad Genetics Srl	€ 2.308,33	Test completo per uso locale
Mammaprint® (service centralizzato)	€2.675	Servizio centralizzato
Mammaprint®BluePrint® NGS kit (service decentralizzato) Agendia N.V.	€3.400	Servizio decentralizzato
Oncotype DX® Genomic Health, Inc. and its subsidiary Genomic Health Italia, Srl	€3.180	Service centralizzato

L'esecuzione dei test nei laboratori locali richiede strumentazione aggiuntiva (termomixer, centrifuga e pipette) e personale formato, oltre ai requisiti dei laboratori previsti per l'esecuzione dei TPM.

5.3 Discussione

La valutazione di impatto economico dei TPM impiegati nelle pazienti con tumore al seno in stadio precoce risultante dalla letteratura presenta una variabilità nei risultati di tutte quelle effettuate in diverse realtà nazionali. Come noto, le valutazioni economiche sono fortemente correlate ai contesti nei quali le risorse usate vengono misurate e valorizzate. Non esiste una valutazione economica pubblicata su riviste indicizzate dei TPM per il contesto italiano. Un'analisi economica dovrebbe fondarsi su un rapporto di costo efficacia ovvero di efficienza tecnica che tenga in considerazione gli aspetti di costo rilevati in Italia in modo da cogliere le peculiarità connesse all'utilizzo di tutte risorse impiegate. Ad esempio i costi che andrebbero considerati per un'analisi di impatto economico sono:

1. Costo dei test
2. Costo terapia endocrina
3. Costo chemioterapia
4. Costo eventi avversi (breve e lungo periodo)
5. Costo delle recidive a distanza
6. Costo associato a ricorrenze locali
7. Costo associato alla fase terminale del carcinoma al seno

Questo tipo di percorso di fattibilità dovrebbe prendere in considerazione anche le differenze esistenti tra l'esecuzione dei TPM a livello centralizzato (come service) o meno. In particolare, nella valutazione dei TPM effettuati a livello locale vanno considerati i costi relativi alla strumentazione necessaria e ai requisiti dei laboratori, oltre che il costo del personale e la formazione necessaria.

Bibliografia

Blok EJ, Bastiaannet E, van den Hout WB, Liefers GJ, Smit V, Kroep JR, et al. Systematic review of the clinical and economic value of gene expression profiles for invasive early breast cancer available in Europe. Cancer treatment reviews. 2018;62:74-90.

Chandler Y, Schechter CB, Jayasekera J, Near A, O'Neill SC, Isaacs C, et al. Cost Effectiveness of Gene Expression Profile Testing in Community Practice. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(6):554-62.

EUnetTHTA report 2018. Added value of using the gene expression signature test MammaPrint® for adjuvant chemotherapy decision-making in early breast cancer Project ID: OTCA04.

Lux MP, Nabieva N, Hildebrandt T, Rebscher H, Kummel S, Blohmer JU, et al. Budget impact analysis of gene expression tests to aid therapy decisions for breast cancer patients in Germany. Breast (Edinburgh, Scotland). 2018;37:89-98.

Martinez Del Prado P, Alvarez-Lopez I, Dominguez-Fernandez S, Plazaola A, Ibarrondo O, Galve-Calvo E, et al. Clinical and economic impact of the 21-gene recurrence score assay in adjuvant therapy decision making in patients with early-stage breast cancer: pooled analysis in 4 Basque Country university hospitals. ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. 2018;10:189-99.

NICE 2018, Diagnostic Guidance. Tumour profifiling tests to guide adjuvant chemotherapy decisions in early breast cancer.

Waintraub SE, McNamara D, Graham DMA, Pecora AL, Min J, Wu T, et al. Real-world economic value of a 21-gene assay in early-stage breast cancer. The American journal of managed care. 2017;23(12):e416-e20.

6. Conclusioni

La presente valutazione HTA nasce per rispondere alla domanda su quale sia il valore aggiunto, in termini di sopravvivenza e qualità della vita, che i Test Prognostici Multigenici (TPM) forniscono nella decisione di sottoporre o meno a chemioterapia adiuvante le pazienti con diagnosi di carcinoma della mammella in stadio precoce.

Alla luce della valutazione effettuata l'utilizzo dei TPM nelle pazienti con tumore alla mammella in stadio precoce, ER+, HER2- e LN negativi è in grado di distinguere donne con punteggio di rischio di recidiva intermedio (pari a un Recurrence Score® 11-25) nelle quali il beneficio della aggiunta della chemioterapia alla terapia ormonale è simile in termini di sopravvivenza. Nelle pazienti con LN+, l'abilità prognostica è risultata statisticamente significativa o borderline.

L'unico studio RCT che riporta, con un follow up a 9 anni, una non inferiorità della terapia ormonale rispetto alla terapia chemioterapica adiuvante e ormonale è lo studio TAILORx® che utilizza l'Oncotype DX® Recurrence Score. Lo studio randomizzato MINDACT, che utilizza MammaPrint®, è basato sull'utilizzo di AO! Online come classificazione di rischio che non è attualmente più disponibile nella versione online e che, per le finalità di questo report, non rispecchia l'uso corrente. Tuttavia i risultati confermano l'utilità dei TPM nella personalizzazione della scelta terapeutica seppur con un follow up di soli 5 anni. Per EndoPredict® (EPclin score) e Prosigna® le evidenze, che comunque supportano il concetto del potere prognostico aggiuntivo dei TPM rispetto alla sola valutazione clinica del rischio nel tumore alla mammella in stadio precoce ER+ HER2-LN-, provengono da studi osservazionali inclusi dai documenti di sintesi descritti sopra.

Per quanto riguarda l'utilizzo nel contesto italiano, i flussi nazionali non contengono informazioni circa il consumo dei TPM nel SSN. La loro non inclusione nei Livelli Essenziali di Assistenza e il conseguente mancato rimborso genera un problema di accessibilità poiché i TPM sarebbero a totale carico delle pazienti. Le valutazioni economiche presenti in letteratura mostrano una variabilità nei risultati dovuti a modelli economici o di costo con molte limitazioni. Dati sul numero atteso di donne con tumori mammari che rientrano nella categoria di utilizzo dei TPM non sono emersi dalle ricerche effettuate.

Appendice 1 – Strategia di ricerca utilità clinica TPM

Ricerca: Test prognostici (Agosto 2018)

EFF SAF

Dal 2000

Inglese

Studi comparativi, review, report HTA

Embase

'mammaprint':ab,ti OR 'blueprint':ab,ti OR 'mammostrat':ab,ti OR '70-gene':ab,ti OR 'gene70':ab,ti OR 'oncotype':ab,ti OR 'prosigna':ab,ti OR 'pam50':ab,ti)	**AND**	"Breast Neoplasms"[Mesh]) OR "Inflammatory Breast Neoplasms"[Mesh] OR 'breast':ab,ti
OR		
[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ('breast cancer prognostic test kit'/de OR 'diagnostic equipment'/de OR 'diagnostic kit'/de OR 'dna microarray kit'/de OR 'genetic analyzer'/de OR 'laboratory device'/de OR 'medical device'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)		

('article'/it OR 'review'/it)

560 elementi

Medline

Mammaprint [Title/Abstract]) OR “Mamma print” [Title/Abstract]) OR blueprint [Title/Abstract]) OR mammostrat [Title/Abstract]) OR 70-gene [Title/Abstract]) OR gene70 [Title/Abstract]) OR "amsterdam profile” [Title/Abstract])	**AND**	"Breast Neoplasms"[Mesh]) OR "Inflammatory Breast Neoplasms"[Mesh] OR
OR		
Oncotype DX[Title/Abstract]) OR OncotypeDX[Title/Abstract]) OR “21-gene” [Title/Abstract])		OR
OR		
Prosigna[Title/Abstract]) OR PAM50[Title/Abstract]) OR 50-gene[Title/Abstract])		(breast[Title/Abstract] OR mammar*[Title/Abstract]) AND (neoplasm* or cancer* or tumor* or carcinoma* or adenocarcinoma* or sarcoma* or dcis or ductal or infiltrat* or intraductal* or lobular or medullary)
rct or "clinical trial*" or guideline* Or evaluation Or review* Or hta* Or "technical report*"		

461 elementi

Cochrane Library

Mammaprint OR “Mamma print” OR blueprint OR mammostrat OR 70-gene OR gene70 OR (amsterdam profile)	**AND**	"Breast Neoplasms"[Mesh]) OR "Inflammatory Breast Neoplasms"[Mesh] OR Breast.ti.ab.kw AND (neoplasm.ti.ab.kw OR cancer.ti.ab.kw OR tumor.ti.ab.kw)
OR		
Oncotype DX OR OncotypeDX OR		

OR		
Prosigna OR PAM50 OR		
rct or "clinical trial*" or guideline* Or evaluation Or review* Or hta* Or "technical report*"		

122 elementi

Sono state utilizzate anche altre banche dati, che non hanno fornito ulteriori risultati.

Numero elementi dopo deduplicazione 563

Documenti da ricerca in siti di Agenzie governative o HTA

Numero elementi 32

Appendice 2 – Studi economici esclusi dall'aggiornamento

Jahn B, Rochau U, Kurzthaler C, Hubalek M, Miksad R, Sroczynski G, et al. Personalized treatment of women with early breast cancer: a risk-group specific cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapy accounting for companion prognostic tests OncotypeDX and Adjuvant!Online. BMC cancer. 2017;17(1):685.
ESCLUSO: AO! come comparatore

Mittmann N, Earle CC, Cheng SY, Julian JA, Rahman F, Seung SJ, et al. Population-Based Study to Determine the Health System Costs of Using the 21-Gene Assay. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(3):238-43.
ESCLUSO: AO! COME COMPARATORE

Wang SY, Dang W, Richman I, Mougalian SS, Evans SB, Gross CP. Cost-Effectiveness Analyses of the 21-Gene Assay in Breast Cancer: Systematic Review and Critical Appraisal. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2018;36(16):1619-27.
ESCLUSO. Revisione sistematica solo di un modello. Abbiamo aggiornato la revisione [Blok 2017] che considerava tutti i modelli di TPM.

Lista delle sigle e delle abbreviazioni

BD/RDM: banca dati e repertorio dispositivi medici

CA: Chemioterapia adiuvante

CI: confidence interval – intervallo di confidenza

DALYs: Disability-adjusted life year (Attesa di vita corretta per disabilità)

DMFS: Distant metastasis free survival – sopravvivenza libera da metastasi a distanza

EPRG: EndoPredict® report generator

ER: estrogen receptor – recettore estrogeno

FFPE: formalin-fixed, paraffin-embedded

GBP: Great British Pound

HER: human epidermal growth factor receptor

HER2: human epidermal growth factor receptor 2

HR: hormonal receptor - recettore ormonale

ISO: International Standards Organization

LN: linfonodi

NGS: next generation sequencing

NPI: Nottingham prognostic index

OS: Overall survival

PCR: polymerase chain reaction

PFS: Progression free survival

PR: progesterone receptor

QALYs: Quality adjusted life years (qualità della vita pesata per la sua durata)

qRT-PCR: quantitative reverse transcription polymerase chain reaction

RIHN: Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature de biologie et d'anatomopathologie

RNA: ribonucleic acid

ROR: risk of recurrence

RS: recurrence score

TPM: test prognostici multigenici

USD: United States Dollar