

1. Introduzione

L'obiettivo generale del progetto *Residual Risk of Relapse* (RRR) era quello di valutare se esistano sottogruppi di pazienti con carcinoma mammario HER2-positivo in fase precoce che, sulla base del profilo di malattia e alla luce dei trattamenti disponibili, presentino un bisogno terapeutico insoddisfatto.

La prima fase del progetto aveva lo scopo di identificare le pazienti per le quali potrebbe esistere un significativo rischio di recidiva dopo chirurgia e terapia (neo-)adiuvante ottimale con farmaci attualmente approvati per uso clinico e in regime di rimborsabilità da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La seconda fase del progetto aveva lo scopo di definire possibili strategie terapeutiche per i sottogruppi di pazienti che nella prima fase sono state definite ad alto rischio residuo..

2. Metodi

2.1 Revisione sistematica della letteratura

La revisione sistematica della letteratura è stata condotta secondo la metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA). È stata utilizzata una strategia di ricerca complessa per identificare attraverso i *database* EMBASE/MEDLINE e PubMed pubblicazioni rilevanti sulla terapia (neo-)adiuvante di pazienti con diagnosi di neoplasia mammaria HER2-positiva in stadio precoce. Le pubblicazioni ottenute sono state selezionate sulla base di criteri di inclusione predefiniti dapprima per titolo/abstract, e successivamente sulla base del testo esteso. Erano eleggibili studi: (1) basati su trials randomizzati di fase 2 o fase 3; (2) con farmaci attualmente approvati per uso clinico e in regime di rimborsabilità da parte del SSN; (3) che presentavano dati di *outcome* per sottogruppi clinici. Per studi con aggiornamenti successivi di *outcome*, è stata scelta la pubblicazione più recente.

Sono stati identificati sei studi: (1) su trastuzumab adiuvante: HERA, BCIRG 006, NSABP B-31, NCCTG N9831; (2) su pertuzumab adiuvante: APHINITY; (3) su trastuzumab emtansine adiuvante: KATHERINE.

Durante la conduzione di questa revisione sistematica è stata pubblicata la meta-analisi di dati individuali (*patient-level*) dell'Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), sul beneficio a lungo termine (follow-up mediano 10.7 anni) dell'uso di trastuzumab adiuvante. Alla luce della debolezza intrinseca del confronto tra dati aggregati di studi clinici con categorie cliniche eterogenee, e della robustezza metodologica dei dati derivati da una meta-analisi di dati individuali, si è deciso di utilizzare la meta-analisi

EBCTCG, anziché i singoli studi, quale riferimento per la parte di studio relativa alla stima del beneficio dell'aggiunta di pertuzumab adiuvante a trastuzumab.

2.2 Revisione di scopo sui dati di popolazione

E' stata quindi condotta una revisione "di scopo" della letteratura attraverso il database PubMed al fine di identificare studi di popolazione (*real-world*) con dati sulla distribuzione per T, N e stato recettoriale, per pazienti diagnosticate con neoplasia mammaria HER2-positiva precoce in un determinato paese o territorio.

Sono stati identificati due studi: uno condotto nello stato di Ontario, Canada, basato su dati di registro oncologico regionale (Brezden-Masley C, Breast Cancer Res Treat, 2021); uno condotto in Olanda, basato su dati di registro oncologico nazionale (van Maaren, Int J Cancer, 2019).

Sono stati infine inclusi nell'analisi anche dati relativi all'Associazione Registri Tumori (AIRTUM).

2.3 Stima del rischio residuo

La misura di *outcome* di interesse per gli scopi di questo studio era l'*invasive disease-free survival* (iDFS); tale parametro è da ritenersi rilevante quando superiore a l10% a 10 anni.

2.3.1 Terapia adiuvante con pertuzumab in aggiunta a trastuzumab

La meta-analisi di dati individuali dell'EBCTCG (EBCTCG, Lancet Oncol, 2021) ha presentato i tassi di recidiva (RR, rate ratios) in dieci anni di follow-up per l'intera popolazione di pazienti trattate con trastuzumab in 7 RCTs, e per ciascun sottogruppo clinico. Unitamente a tale misura, la meta-analisi ha riportato il numero assoluto di pazienti che recidivano in 10 anni in ciascun sottogruppo clinico. Usando tale parametro quale numeratore, e la numerosità di ciascun sottogruppo quale denominatore, è possibile ottenere la proporzione di pazienti che recidivano nel periodo di follow-up. Si ritiene che tale misura possa essere una buona approssimazione del tasso di incidenza di recidiva per uno dato sottogruppo di pazienti trattate con trastuzumab.

Per stimare il vantaggio dell'aggiunta di pertuzumab alla terapia adiuvante con trastuzumab, si è moltiplicata la percentuale di pazienti con recidiva in ciascun sottogruppo per l'hazard ratio (HR) di quel determinato sottogruppo come presentato nell'aggiornamento a 6 anni dello studio APHINITY (Piccart M, J Clin Oncol, 2021). Il risultato così ottenuto rappresenta il numero di recidive atteso con la combinazione trastuzumab/pertuzumab. Si è assunto che, dato il lungo periodo di follow-up e la relativa rarità degli eventi, l'HR sia sovrapponibile al RR, e pertanto utilizzabile quale sua approssimazione.

2.3.2 Terapia adiuvante con T-DM1 dopo chemioterapia neo-adiuvante e chirurgia

Poiché l'obiettivo è quello di identificare il sottogruppo di pazienti ad alto rischio residuo, è ragionevole assumere che tale sottogruppo sia rappresentato quasi interamente da pazienti che non abbiano ottenuto una risposta patologica completa (pCR) dopo chemioterapia neo-adiuvante.

Per tale sottogruppo di pazienti, lo studio KATHERINE (von Minckwitz G, N Engl J Med, 2019) ha riportato i dati di iDFS a 3 anni stratificati per i parametri T clinico, N clinico e per stato recettoriale (dati supplementari). Considerato che lo studio KATHERINE ha riportato che le pazienti trattate con pertuzumab neo-adiuvante avevano iDFS superiori a quelle non trattate con pertuzumab neo-adiuvante, abbiamo utilizzato i tassi di iDFS della popolazione globale assumendo che questi siano uguali o inferiori ai tassi di iDFS per pazienti che hanno ricevuto anche pertuzumab neo-adiuvante.

Successivamente è stata confrontata la distribuzione della popolazione dello studio KATHERINE con quella della popolazione generale (*real-world*) per derivare quante pazienti nella popolazione generale siano ad alto rischio residuo sulla base delle evidenze dello studio KATHERINE.

2.4 Metodologia di formazione del consenso

Allo scopo di consentire l'autonomia propositiva e la libertà di giudizio dei Membri del Panel, ma contemporaneamente garantire un certo grado di interazione fra questi, è stato seguito il metodo 'Estimate-Talk-Estimate' (mini-Delphi)¹, il quale prevede l'armonizzazione dei contributi individuali a cura di un Facilitatore e una successiva discussione del prodotto armonizzato, con possibilità di ulteriore intervento (condiviso) dell'elenco dei punti di interesse.

3. Risultati e Discussione

3.1 Identificazione dei pazienti a elevato rischio residuo

I membri del Panel sono stati invitati a indicare in maniera indipendente, sulla base degli studi clinici analizzati, i sottoinsiemi di pazienti da ritenersi a rischio residuo molto elevato. Il Panel si è successivamente riunito (in conferenza virtuale) per discutere i contributi armonizzati dal Facilitatore, giungendo alla identificazione di due sottopopolazioni:

- pazienti con almeno 4 linfonodi positivi che ricevono terapia adiuvante con pertuzumab in aggiunta a trastuzumab (per le quali l'iDFS a 10 anni appare ancora non adeguata, con un rischio residuo di eventi di iDFS sicuramente superiore al 10%)
- pazienti con malattia T3 clinica (cT) o superiore, o pazienti con malattia N1 clinica (cN) o superiore, sottoposti a terapia adiuvante con T-DM1 dopo aver ricevuto chemioterapia e trattamento anti-HER2 neo-adiuvante con residuo di malattia alla chirurgia (tutte categorie di pazienti per le quali già l'iDFS a 3 anni risulta inferiore al 90%)

Nell'ambito della discussione è tuttavia emerso come in entrambi i *setting* sia possibile stimare che vi sia un numero maggiore e molto significativo di pazienti che presenta un rischio di progressione pari o superiore al 10% nel follow up a lungo termine.

In particolare, il board ha individuato come a rischio e meritevoli di ulteriore attenzione le seguenti popolazioni di pazienti:

- pazienti con carcinoma mammario HER2+ con linfonodi positivi che ricevono terapia adiuvante con pertuzumab in aggiunta a trastuzumab, sebbene con un rischio modulato a seconda del numero di linfonodi coinvolti
- pazienti con carcinoma mammario HER2+ che trattati con chemioterapia e trattamento anti-HER2 neo-adiuvante presentino residuo di malattia alla chirurgia, anche se trattati con T-DM1 adiuvante
- pazienti con carcinoma mammario HER2+ con malattia T3 clinica (cT) o superiore, o pazienti con malattia N1 clinica (cN) o superiore che trattati con chemioterapia e trattamento anti-HER2 neo-adiuvante abbiano raggiunto una risposta patologica completa

Nel corso della discussione è infatti emerso come i dati attualmente disponibili, sia per lo studio APHINITY che per lo studio KATHERINE, presentino un follow-up ancora relativamente breve e conseguentemente potrebbero sottostimare il reale numero di eventi a lungo termine. Questa considerazione appare di particolare rilievo per il sottogruppo di pazienti con carcinomi mammari HR+/HER2+ in quanto questo sottogruppo presenta un caratteristico pattern di recidiva, con un rischio importante di poter presentare eventi di recidiva anche anni dopo la diagnosi. Pertanto, il board sottolinea come in questo sottogruppo sia necessario tener conto anche di questa specificità quando si valuta il rischio di recidiva di queste pazienti, le quali potrebbero potenzialmente beneficiarsi di una

estensione del trattamento adiuvante al fine di aumentarne la probabilità di guarigione. In questo contesto, è necessario soppesare come se, da un lato, l'estensione del trattamento adiuvante può potenzialmente determinare un incremento significativo dei costi, dall'altro, potenziare l'efficacia nel setting adiuvante appare ancora la strategia più costo-efficace in quanto ridurre il numero delle progressioni a distanza significa ridurre eventi costosi (costo del trattamento della neoplasia metastatico) e che determineranno comunque nella maggioranza dei casi un esito fatale.

Per quanto riguarda inoltre i pazienti che abbiano ottenuto una risposta patologica completa dopo trattamento neoadiuvante, in uno studio di Loibl e colleghi presentato nel 2019 (San Antonio Breast Cancer Symposium, 2019), è stata condotta una analisi combinata di dati individuali per 3710 pazienti da 11 *trials* clinici randomizzati sulla terapia neo-adiuvante del carcinoma mammario HER2-positivo in stadio precoce. In tale studio, pazienti con malattia T3 o superiore, con linfonodi positivi alla diagnosi, e con malattia non endocrino-sensibile, avevano una *event-free survival* inferiore a 90% a 5 anni anche dopo aver ottenuto una risposta patologica completa dopo terapia pre-operatoria. Pertanto, tali dati suggeriscono che un numero più ampio di pazienti potrebbero beneficiare di una intensificazione terapeutica, ma essi non sono stati ancora pubblicati per esteso, e dunque è richiesta cautela nella loro interpretazione.

Inoltre, sebbene utilizzare un cutoff del 10% per identificare i pazienti con significativo rischio residuo possa essere ragionevole, si tratta tuttavia di una scelta arbitraria e la possibilità di migliorare ulteriormente le percentuali di guarigione, ad esempio dal 90 al 95%, non andrebbe trascurato. Infatti, nella pratica clinica, il beneficio ottenuto, in termini assoluti dovrebbe essere considerato più rilevante del dato di Hazard Ratio. Pertanto, laddove vi sia spazio terapeutico per poter perseguire una riduzione del rischio assoluto del 5% ciò appare ragionevole. Questa considerazione è rafforzata dal disegno statistico degli studi clinici adiuvanti per pazienti con carcinoma mammario HER2+ a basso rischio (APT, ATEMPT), in cui un $iDFS \geq 95\%$ è stato identificato come target. Per un processo decisionale più compiuto, sarebbe consigliabile coinvolgere in questa valutazione anche le associazioni dei pazienti, che edotti ed informati dei benefici e rischi dei trattamenti, potrebbero esprimere una preferenza ed aiutare ad identificare un corretto equilibrio tra il rischio di medicalizzazione della fase non metastatica da un lato ed il rischio di progressione e trattamento della fase metastatica dall'altro.

Il board sottolinea pertanto come le 3 categorie sopracitate rappresentino una semplificazione rispetto alla pratica clinica che si caratterizza per la varietà delle caratteristiche dei pazienti che possono pertanto meritare ulteriori valutazioni specifiche.

3.2 Strategie terapeutiche

Analogamente a quanto avvenuto nella fase precedente, i membri del Panel sono stati invitati a indicare in maniera indipendente le possibili strategie terapeutiche per le diverse sottopopolazioni identificate. Il Panel si è successivamente riunito (in conferenza virtuale) per discutere i contributi armonizzati dal Facilitatore,

3.2.1 Terapia adiuvante con pertuzumab in aggiunta a trastuzumab

Nelle pazienti con malattia endocrino-sensibile una possibile opzione per l'intensificazione terapeutica dopo il completamento del trattamento adiuvante è rappresentata da *neratinib*, sulla base dello studio *ExteNET* (Martin M, Lancet Oncol, 2017). Tale studio era volto a stimare il beneficio dell'aggiunta di terapia con *neratinib* (terapia adiuvante estesa) dopo il completamento di chemioterapia (neo-)adiuvante e *trastuzumab*. Ad un follow-up mediano di 5.2 anni, si è osservato un vantaggio statisticamente significativo in termini di iDFS (0.6, 95% CI 0.43-0.83) nella coorte di pazienti con recettori ormonali positivi. Pur con tale evidenza, non è noto quale sia il beneficio dell'aggiunta di *neratinib* dopo doppio blocco anti-HER2 con *trastuzumab/pertuzumab*. In Italia *neratinib* non è attualmente disponibile per uso terapeutico in regime di rimborsabilità SSN.

Nelle pazienti con malattia endocrino-sensibile, si ritiene che anche l'arruolamento in uno studio clinico rappresenti una valida opzione. Un esempio è lo studio *eMonarchER*, che aveva lo scopo di valutare il beneficio dell'aggiunta di *abemaciclib* a endocrinoterapia standard al completamento di terapia adiuvante con T-DM1 o *trastuzumab/pertuzumab*, in pazienti con neoplasia mammaria HER2-positiva ad alto rischio. Nel corso della discussione, il board ha anche sottolineato come importanti studi ora in corso nel setting adiuvante, quali ad esempio lo studio *eMonarchER*, escludano un concomitante/sequenziale trattamento anche con *neratinib*, andando quindi a confrontare il trattamento in studio, ovvero l'*abemaciclib*, con il solo placebo. Questo potrebbe sollevare, per alcuni clinici, una questione etica nell'arruolamento di pazienti in tali studi.

E' da notare che nella meta-analisi EBCTCG il follow-up mediano supera i dieci anni. Un follow-up di tale durata appare adeguato in relazione alla stima del rischio di recidiva in pazienti con malattia endocrino-sensibile, che tipicamente presentano un rischio significativo di recidiva ben oltre il quinto anno dalla diagnosi. Tuttavia, le evidenze più recenti dagli studi *APHINITY* ed *ExteNET* erano riferite ad un follow-up mediano al massimo di sei anni. Nel nostro studio, pertanto, la misura del rischio per la coorte di pazienti con malattia endocrino-sensibile – calcolato utilizzando i dati dello studio *APHINITY* – era possibilmente sottostimata.

Nelle pazienti con malattia non endocrino-sensibile, si ritiene che l'unica opzione disponibile sia l'arruolamento in studio clinico oppure la sorveglianza clinica.

3.2.2 Terapia adiuvante con T-DM1 dopo chemioterapia neo-adiuvante e chirurgia

Nelle pazienti con malattia cT3 o superiore, o cN1 o superiore, una possibile opzione per l'intensificazione terapeutica è rappresentata da pertuzumab neo-adiuvante, in aggiunta a trastuzumab e chemioterapia.

Gli studi *NeoSphere* (Gianni L, Lancet Oncol, 2012) e *TRYPHAENA* (Schneeweiss A, Eur J Cancer, 2018) hanno dimostrato l'efficacia di pertuzumab nel contesto preoperatorio. Si tratta tuttavia di studi di fase 2, i cui *endpoints* erano la proporzione di pazienti che raggiungevano una risposta patologica completa oppure la sicurezza cardiaca, rispettivamente. Pur mancando *endpoints* di *outcome*, il raggiungimento di pCR è riconosciuto quale *endpoint* surrogato di *disease-free survival* e *overall survival*. Sulla scorta di tale evidenza, pertuzumab è stato definito quale valida opzione terapeutica dalla European Medicines Agency (EMA) e da agenzie regolatorie nazionali quali il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). È da notare che nello studio *NeoSphere*, il beneficio di trastuzumab in termini di risposta patologica è stato maggiore nella coorte non endocrino-sensibile rispetto a quella endocrino-sensibile, con differenze variabili tra 15 e 40%, in base al gruppo di trattamento.

Nelle pazienti con malattia endocrino-sensibile, una ulteriore opzione terapeutica è rappresentata da neratinib. Tuttavia, in relazione al disegno dello studio *ExteNET* (vedi sopra), il beneficio dell'aggiunta della terapia adiuvante estesa con neratinib dopo terapia adiuvante con T-DM1 non è quantificabile.

Per le pazienti con malattia endocrino-sensibile resta l'opzione dell'arruolamento in studio clinico. Uno di questi è lo studio *eMonarchER*, precedentemente descritto.

Tra gli studi clinici specificamente disegnati per la popolazione di pazienti con malattia residua dopo terapia neo-adiuvante, vi sono anche: (1) lo studio *Astefania*, volto a valutare il beneficio dell'aggiunta di atezolizumab a terapia adiuvante con T-DM1 in pazienti ad alto rischio di recidiva dopo terapia neo-adiuvante; (2) lo studio *DESTINY-Breast05*, che ha lo scopo di confrontare la terapia adiuvante con trastuzumab-deruxtecan con la terapia adiuvante con T-DM1 in pazienti con residuo di malattia dopo terapia pre-operatoria; (3) lo studio *CompassHER2 RD*, volto a stimare il vantaggio dell'aggiunta di tucatinib alla terapia adiuvante con T-DM1 in pazienti con residuo di malattia dopo terapia neo-adiuvante.

Gli studi *Astefania*, *DESTINY-Breast05* e *CompassHER2 RD* rappresentano opzioni particolarmente importanti per la coorte di pazienti con malattia non endocrino-sensibile.

Il board ha sottolineato come importanti studi nel setting adiuvante escludano un concomitante/sequenziale trattamento anche con *neratinib*, potendo potenzialmente sollevare, per alcuni clinici, una questione etica nell'arruolamento di pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2+ in tali studi.

3.3 Popolazione *real-world*

Sulla base delle categorie di rischio precedentemente identificate, nella popolazione generale (*real-world*) di pazienti con malattia HER2-positiva, la proporzione di pazienti che potrebbe beneficiare dell'implementazione di ulteriori strategie terapeutiche in aggiunta a quelle già disponibili è:

2. 3-7% usando la distribuzione del T.
3. 25-30% usando la distribuzione dell'N.
4. 15-20% usando la distribuzione dello stato recettoriale;
5. 15-20% usando la distribuzione per stadio.

Tali stime presentano un limite importante. Le categorie a elevato rischio residuo sono state identificate utilizzando i parametri utilizzati nello studio *KATHERINE* (vedi sopra): T clinico, N clinico e stato recettoriale. Tuttavia, la distribuzione nei registri di popolazione è stratificata per i parametri T patologico ed N patologico. Pertanto, abbiamo assunto che gli stadi clinico e patologico corrispondano. Inoltre, con particolare riferimento ai dati di registro italiani, abbiamo usato la distribuzione per stadio – l'unica disponibile – quale surrogato della distribuzione per T ed N. Entrambe queste assunzioni potrebbero non essere necessariamente valide.

3.4 Conclusioni

Concludendo, nonostante i chiari miglioramenti terapeutici degli ultimi anni, il board ha riscontrato ancora un significativo *unmet need* in quest'area terapeutica, identificando sottogruppi di pazienti che nonostante i trattamenti ad oggi disponibili da pratica clinica presentano un rischio di recidiva significativo.

In tale scenario, esistono due farmaci approvati da EMA ma non rimborsati in Italia (*pertuzumab* nel setting neoadiuvante e *neratinib* nell'estensione del trattamento adiuvante per le pazienti HR+), che se accessibili nelle relative indicazioni potrebbero arricchire notevolmente l'armamentario terapeutico in quest'area, riducendo almeno in parte gli *unmet clinical needs* ancora esistenti.

L'arruolamento dei pazienti in studi clinici dedicati rappresenta inoltre una prospettiva interessante, sebbene caratterizzata da una certa intrinseca incertezza negli esiti. Tali studi clinici (ora in corso e futuri) presenteranno quindi una popolazione arricchita per soggetti ad alto rischio rispetto alla pratica clinica.

¹Gustafson, D.H.; Shukla, R.K.; Delbecq, A.; Walster, G.W. *A comparative study of differences in subjective likelihood estimates made by individuals, interacting groups, Delphi groups, and nominal groups.* *Organ. Behav. Hum. Perform.* 1973, 9, 280–291.
Gallego, D.; Bueno, S. *Exploring the application of the Delphi method as a forecasting tool in Information Systems and Technologies research.* *Technol. Anal. Strateg. Manag.* 2014, 26, 987–999.

Il Presidente
Fondazione Periplo
Prof. Pierfranco Conte



Hanno partecipato:

Grazia Arpino
Laura Biganzoli
Marina Elena Cazzaniga
Saverio Cinieri
Pierfranco Conte
Michelino De Laurentiis
Alessandra Fabi
Fabio Girardi
Gaia Griguolo
Valentina Guarneri
Paolo Marchetti
Giovanni Pappagallo
Paolo Pronzato
Fabio Puglisi
Carlo Alberto Tondini