

Genomischer Test für Patientinnen mit lokalisiertem Brustkrebs

Test genomico per pazienti affette da carcinoma mammario localizzato

Pressekonferenz
20.5.2019

Conferenza stampa
20.5.2019



Häufigkeit Incidenza



Alljährlich 52.800
Brusttumore in Italien.
In Südtirol durchschnittlich
370 Neuerkrankungen pro
Jahr

Ogni anno in Italia 52.800
tumori della mammella.
In Alto Adige in media 370
nuovi casi all'anno

Vom Pathologen bewertete Faktoren zum Brustkrebs

Fattori valutati dall'anatomo-patologo sul carcinoma della mammella

| Prognostische Marker Marker prognostici | Prädiktive Marker Marker predittivi |
|--|--|
| pT, pN | HR status |
| Margini/ | HER2 status |
| Isotipo/Isotyp | Ki-67 |
| Grado/Grad | |
| Infiltrazione vascolare/Gefäß-infiltration | |
| HR status | |
| HER2 status | |
| Ki-67 | |

Classificazione molecolare del Carcinoma della mammella

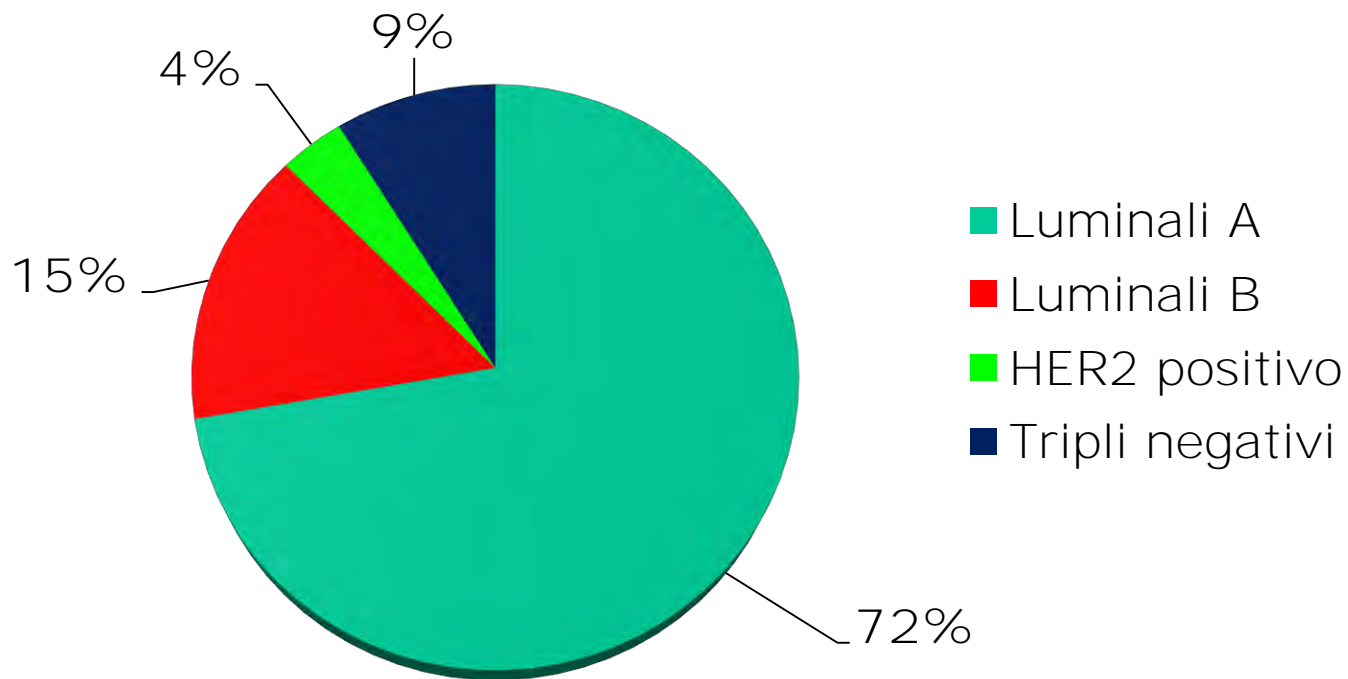
- Luminali A : tumori che presentano recettori ormonali positivi, HER2 negativo e bassa attività proliferativa. A questa categoria possono appartenere a diversi istotipi, i carcinomi infiltranti ad esempio, i carcinomi tubulari e cribriformi, e il carcinoma lobulare di tipo classico.
- Luminali B :
 - Luminali B/HER2 negativi che presentano recettori ormonali positivi, HER2 negativo ed alta attività proliferativa;
 - Luminal B/HER2 positivi che esprimono recettori ormonali positivi, HER2 sovraespresso o amplificato;
- HER2 positivi: tumori che presentano HER2 sovraespresso ed entrambi i recettori ormonali negativi;
- Triplo negativi: tumori che non esprimono recettori ormonali sono negativi e espressione di HER2. **All'interno** di questo gruppo si trovano alcuni tumori a morfologia particolare come il midollare tipico e il tumore adenoideocistico e il carcinoma secretorio.

Molekulare Klassifikation von Brustkrebs

- Luminal A: Tumore mit positiven hormonellen Rezeptoren, HER2-negative und geringe proliferative Aktivität. Diese Kategorie kann mehrere Histotypen umfassen, wie z.B. infiltrierende Karzinome, tubuläre und kribriforme Karzinome und klassische lobuläre Karzinome;
- Luminal B:
 - Luminale B/HER2 negativ mit positiven Hormonrezeptoren, HER2 negativ und hoher proliferativer Aktivität;
 - Luminal B/HER2 positiv die positive hormonelle Rezeptoren entfalten, HER2 überexprimiert oder verstärkt;
- HER2-positiv: Tumore mit überexprimiertem HER2 und beiden Hormonrezeptoren negativ;
- Triple-negativ: Tumore, die keine Hormonrezeptoren exprimieren, sind negativ und HER2-Expression. Innerhalb dieser Gruppe gibt es einige Tumore mit einer bestimmten Morphologie, wie z.B. den typischen zystischen Markraum- und Adenoidtumor und das sekretorische Karzinom.

Molekularer Subtyp aus der verfügbaren
Fallstudie in 17 TR (n= 5.917)

Sottotipo molecolare dalla casistica disponibile
in 17 RT (n= 5.917)



Verteilung des Histotyps nach molekularem Subtyp
in der verfügbaren Fallstudie in 17 TR (n= 5.917)

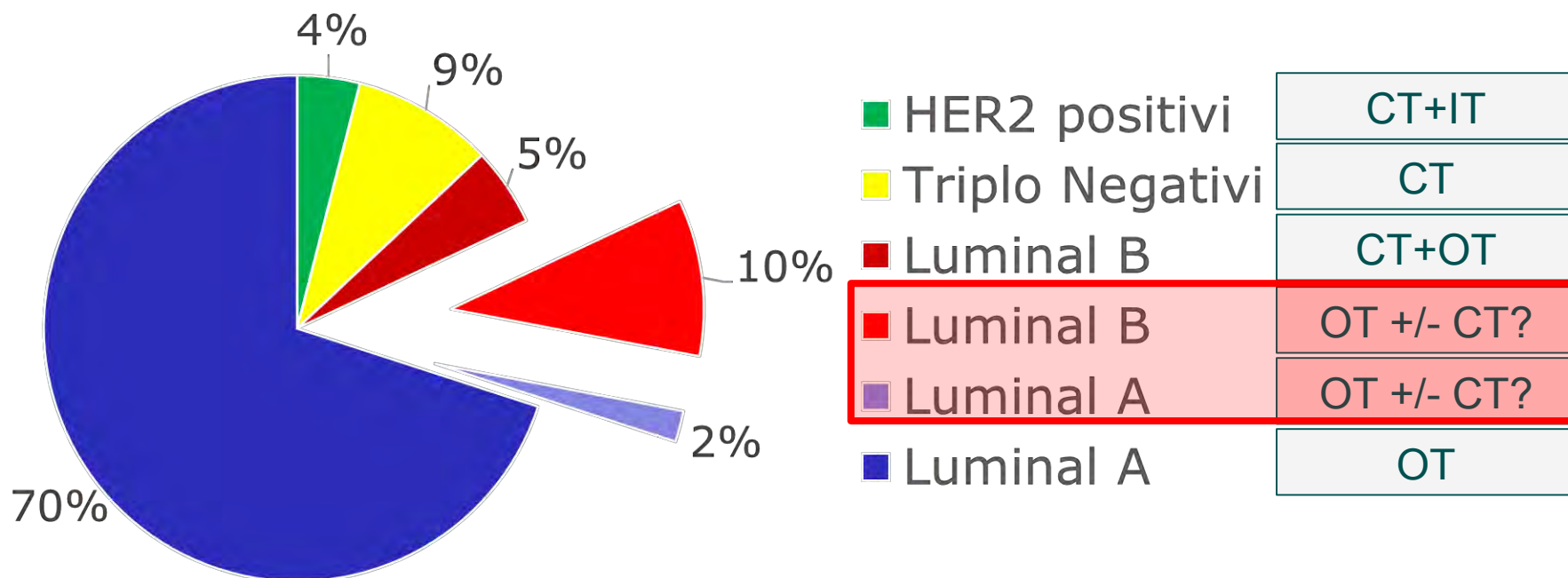
Distribuzione dell'istotipo secondo il sottotipo molecolare
nella casistica disponibile in 17 RT (n= 5.917)

| Morfologie/Morphologien | Luminal/i A | Luminal/i B | HER2 positivi | Triplo negativi |
|---|----------------|----------------|------------------|--------------------|
| Carcinoma Tubulare Tubuläres Karzinom | 98% | 2% | 0% | 0% |
| Carcinoma Mucinoso Mukinöses Karzinom | 89% | 8% | 0% | 3% |
| Carcinoma Lobulare Lobuläres Karzinom | 87% | 10% | 1% | 2% |
| Carcinoma Misto Duttale e Lobulare Gemischtes Duktal- und Lobulärkarzinom | 86% | 12% | 0% | 2% |
| Carcinoma Papillare Papillarkarzinom | 80% | 15% | 0% | 5% |
| Altre morfologie Andere Morphologien | 71% | 10% | 1% | 18% |
| Carcinoma Duttale Duktales Karzinom | 69% | 17% | 4% | 10% |
| Carcinoma, NAS Karzinom, NAS | 57% | 20% | 4% | 19% |
| Carcinoma Midollare Markraumkarzinom | 17% | 6% | 0% | 78% |
| Paget | 0% | 40% | 60% | 0% |

| Sottotipi molecolari Molekulare Subtypen | Decorso clinico Klinischer Verlauf | Terapia ormonale Hormontherapie | Chemioterapia Chemotherapie | Anti-HER2 |
|---|--|------------------------------------|--------------------------------|-----------|
| Luminal A | indolente indolent | ✓ | ✓ / ✗ | ✗ |
| Luminal B | aggressività variabile variable Aggressivität | ✓ | ✓ / ✗ | ✓ / ✗ |
| HER2 | aggressivo aggressiv | ✗ | ✓ | ✓ |
| Triplo negativo Tripl-negativ | aggressivo aggressiv | ✗ | ✓ | ✗ |

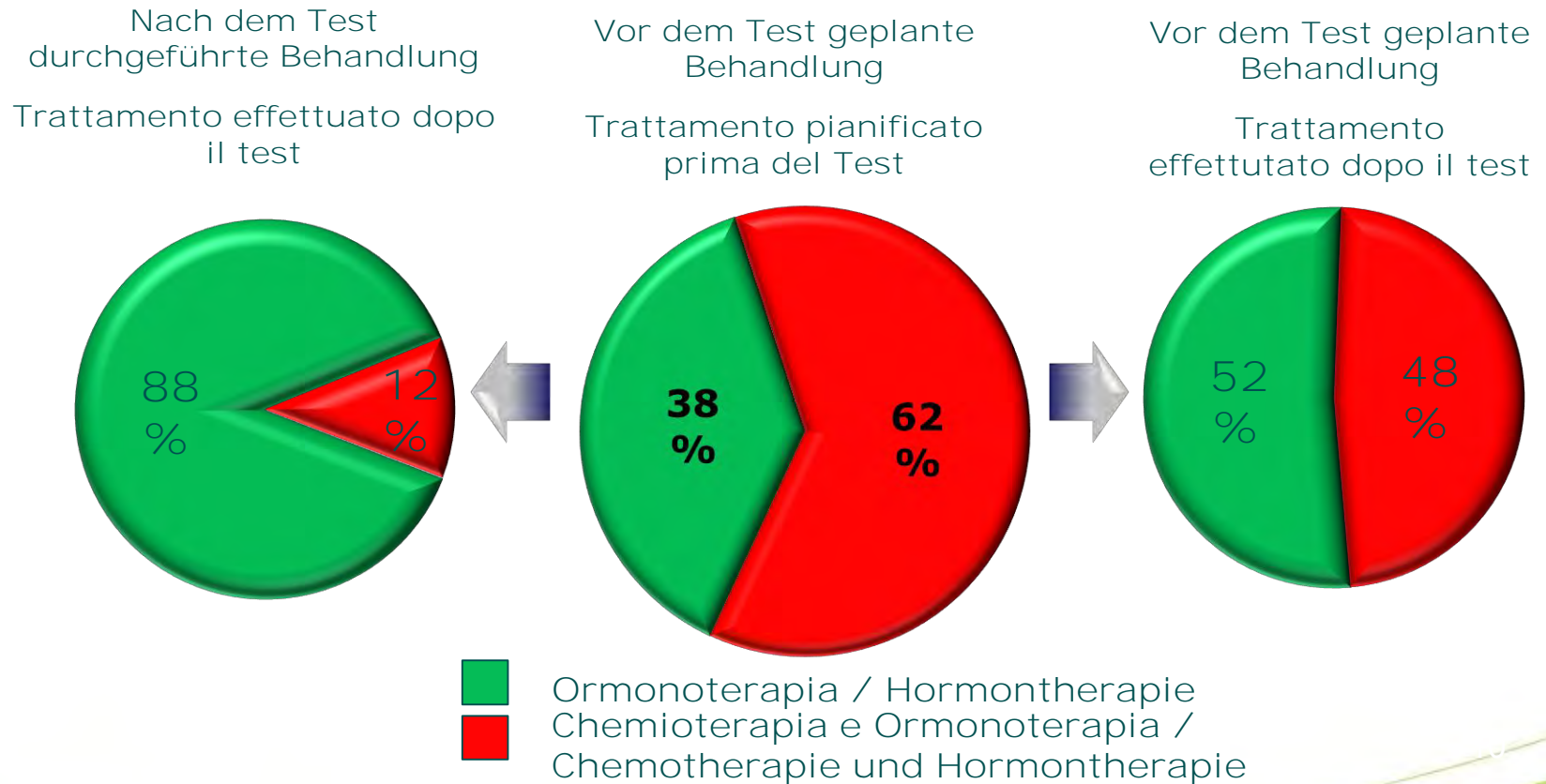
Tumorarten, bei denen multigene molekulare Prognose-Tests durchgeführt werden können

Tipologia di tumori su cui eseguire i test molecolari multigenici prognostici



Meta-Analyse der Auswirkungen der therapeutischen Entscheidung gemäß Multigen-Testergebnis

Meta-**Analisi sull'impatto nella decisione terapeutica** in funzione del risultato del test multigenico



Auswirkungen des prognostischen multigenerischen molekularen Tests bei operiertem Brust-Karzinom

Impatto dei Test Molecolari Multigenici Prognostici nel Carcinoma della Mammella Operato



Die Indikation zum prognostischen multigenetischen molekularen Test (TMMP) ist in den folgenden internationalen Richtlinien enthalten

Indicazione a Test Molecolari Multigenici Prognostici (TMMP) sono contenute nelle seguenti linee guida Internazionali

NCCN
National Comprehensive Cancer
Network

Bewertung des Einsatzes von TMMP bei Brusttumoren > 0,5 cm mit positiven Östrogenrezeptoren und negativem HER2 mit keiner oder eingeschränkter Lymphknotenbeteiligung.

Valutare l'impiego dei TMMP nei tumori mammari > 0.5 cm con recettori estrogenici positivi e HER2 negativi con assente o limitato coinvolgimento linfonodale

ASCO
American Society Clinical Oncology

TMMP angezeigt bei neuen Brustkrebsfällen ohne Beteiligung der Lymphknoten und Expression von Östrogenrezeptoren.

Indicati i TMMP nei nuovi casi di carcinoma mammario con assenza di coinvolgimento linfonodale e espressione dei recettori estrogenici

St. Gallen Consensus

TMMP kann den Nutzen einer Chemotherapie bei Patienten mit hormoneller Rezeptorexpression vorhersagen.

I TMMP sono in grado di predire il beneficio della chemioterapia nei pazienti con espressione di recettori ormonali

Rückerstattung

Rimborsabilità

| Land Paese | Rimborsabilità - Rückerstattung | Jahr | Target population |
|-------------------------|--|------|--------------------------|
| USA | Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) Copertura da parte di enti assicurativi privati >90% Abdeckung durch private Versicherungsgesellschaften >90% | 2006 | HR+, HER2-, NO |
| Canada Kanada | Governo Provinciale dell'Ontario Verwaltung der Provinz Ontario | 2010 | HR+, HER2-, NO-1 |
| Irlanda Irland | Sistema sanitario Gesundheitssystem | 2011 | HR+, HER2-, NO |
| Spagna Spanien | Riconosciuti dalle Regioni Autonome (>50% popolazione) Anerkannt von den autonomen Regionen (>50% der Bevölkerung) | 2011 | HR+, HER2-, NO |
| Grecia Griechenland | Copertura Nazionale | 2013 | HR+, HER2-, NO |
| GB | National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Rimborso da parte di enti assicurativi medici privati. Rückerstattung durch Versicherungen privater Ärzte | 2015 | HR+, HER2-, NO, N1mic |
| Svizzera Schweiz | Bundesamt für Gesundheit (BAG) | 2015 | HR+, HER2-, NO-1 |
| Francia Frankreich | Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomo-cytopathologie (RIHN) (Fondi per innovazione) | 2016 | HR+, HER2-, NO, N1mic |
| Germania Deutschland | ASV (Special Ambulatory Care Service) Hochschulambulanzen – HSA (Ospedali Univeritari) Enti assicurativi statutari | 2017 | HR+, HER2-, NO |
| Austria Österreich | Deciso da singoli enti ospedalieri (budget locale) Wird von den jeweiligen Landesgesundheitsanstalten entschieden | | |

Allegato 4. “La prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP della Mammella” – Documento prodotto nel 2017 dal Consiglio Superiore di Sanità (Sessione L (2014-2017) Sezione I)

Il Consiglio Superiore di Sanità (Sessione L (2014-2017) Sezione I) del Ministro della Salute ha prodotto nel 2017 un documento “La Prescrizione dei Test Molecolari Multigenici Prognostici di Tumori (TMMP) della Mammella”, che specifica che in Italia i TMMP non sono al momento inseriti tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) e quindi non sono rimborsabili; sono utilizzati senza specifiche regole istituzionali, ma sulla base delle esigenze cliniche su singoli casi e della possibilità delle pazienti di provvedere direttamente a coprirne il costo.

.....

Per l'introduzione nella pratica clinica come prestazione offerta dal SSN occorre tuttavia una regolamentazione che ne governi l'esecuzione, la qualità e l'applicazione a tutela dei pazienti, nonché un'analisi dei costi nell'ottica di una politica economico sanitaria efficace ed efficiente. In tale documento sono pertanto prodotte le seguenti raccomandazioni:

1. Il Test Molecolare Multigenico Prognostico (TMMP) dovrebbe essere applicato per definire le pazienti con carcinoma della mammella non candidabili alla chemioterapia adiuvante, in linea con le Raccomandazioni internazionali.
2. La prescrizione del TMMP deve essere unica per il tumore mammario operato. I TMMP maggiormente utilizzati in Italia e validati dal punto di vista analitico e clinico (indagine a fine prognostico per definire la categoria di rischio di recidiva) sono: Endopredict®, Mammaprint®, Oncotype DX®, Prosigna®.
3. Le Società Scientifiche devono definire la popolazione delle pazienti per le quali è utile applicare il TMMP e prevedere uno specifico consenso informato per le pazienti che rientrano nella popolazione eleggibile al TMMP.
4. Sono escluse dall'utilizzo del TMMP le pazienti:
 - con tumore della mammella triplo negativo (ER-/PR-/HER2-) e i tumori HER2+.
 - che per motivi clinici o anagrafici non possono ricevere la chemioterapia.
 - portatrici di tumore per il quale il trattamento è certo (ormonoterapia vs ormonoterapia + chemioterapia) sulla base dei parametri prognostici standard.
5. I Centri accreditati per l'esecuzione dei TMMP devono offrire la copertura della popolazione eleggibile al test molecolare e garantire tempi di esecuzione e refertazione (*turn around time*) in grado di assicurare l'inizio della terapia secondo le raccomandazioni oncologiche.
6. Il costo del test deve prevedere anche i controlli di qualità (intra- e inter-laboratorio per lo stesso TMMP).
7. Deve essere garantito un livello di qualità ottimale della diagnostica anatomo-patologica sui tumori della mammella e dei risultati dei test immunofenotipici per ER, PR, HER2, Ki67.
8. Devono essere seguite tutte le procedure che garantiscono un'ottimale conservazione dei campioni chirurgici dei carcinomi della mammella su cui eseguire la diagnostica, secondo le indicazioni delle "Linee guida tracciabilità, raccolta, trasporto, conservazione e archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di Anatomia patologica" elaborate dal Consiglio Superiore di Sanità nel 2015 e pubblicate sul sito web del Ministero della Salute.

Inserimento nel Nomenclatore tariffario provinciale della prestazione

| Codice | Descrizione |
|---------|--|
| 91.61.3 | Test genomici per patologia mammaria neoplastica istologicamente diagnosticata |

Condizioni di Erogabilità

- La prestazione 91.61.3 può essere erogata a pazienti affette da carcinoma della mammella con recettori ormonali positivi, HER2 negativo, in stadio I-II candidati a terapia adiuvante ormonale (+/- Radioterapia) e per le quali esista un dubbio in merito all'opportunità di eseguire una chemioterapia adiuvante
- Responsabili della richiesta sono specialisti della disciplina di oncologia e/o un medico internista con specifiche competenze oncologiche
- L'avvio della procedura richiede che:
 - L'indicazione al test sia stata condivisa in ambito di tumorboard aziendale
 - Sia stato acquisito consenso informato dalla paziente
 - Sia stata ottenuta autorizzazione da parte della Direzione Sanitaria

Aufnahme in das Landestarifverzeichnis zusätzlich zu den wesentlichen Betreuungsstandards

| Code | Beschreibung | Tarif (€) |
|---------|---|-----------|
| 91.61.3 | Genomische Tests für histologisch diagnostizierte neoplastische Brustkrankungen | 2.200,00 |

Erbringbarkeitsbedingungen / Zugangskriterien

- Die Leistung 91.61.3 kann bei Patientinnen mit radikal operiertem Brustkrebs und positiven Hormonrezeptoren durchgeführt werden, bei denen Zweifel zwischen der Anwendung der Chemotherapie oder der adjuvanten Hormontherapie bestehen.
- Diese Leistung kann nur von Onkologen bzw. einem Internisten mit besonderer Erfahrung auf dem Gebiet der Onkologie verschrieben werden.
- Der Beginn des Verfahrens erfordert, dass:
 - die Indikation zum Test im Rahmen des betrieblichen Tumorboards geteilt wurde;
 - die Einwilligung des Patienten eingeholt wurde
 - die Sanitätsdirektion die Maßnahme genehmigt hat.

www.sabes.it

www.asdaa.it

