



Con il patrocinio di



11^a EDIZIONE
Progetto **CANOA**

CARCINOMA MAMMARIO:

QUALI NOVITA' PER IL 2021?

"Saper leggere" uno studio clinico per migliorare la pratica clinica

26 Marzo 2021
ore 14.00

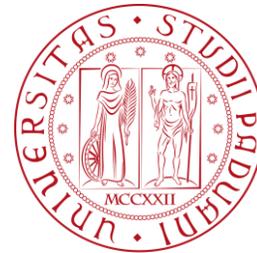
FAD SINCRONA - WEBINAR

in diretta da
Negrar di Valpolicella



Coordinatori scientifici: Stefania Gori - Giovanni L. Pappagallo

Linea Guida AIOM 2020: I QUESITI GRADE su PARP-I e carcinoma mammario metastatico in pazienti portatrici di VP germline BRCA



Federica Miglietta

Oncologia 2, Istituto Oncologico
Veneto – IRCCS, Padova

Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Oncologiche e Gastroenterologiche
(DiSCOG), Università degli Studi di
Padova



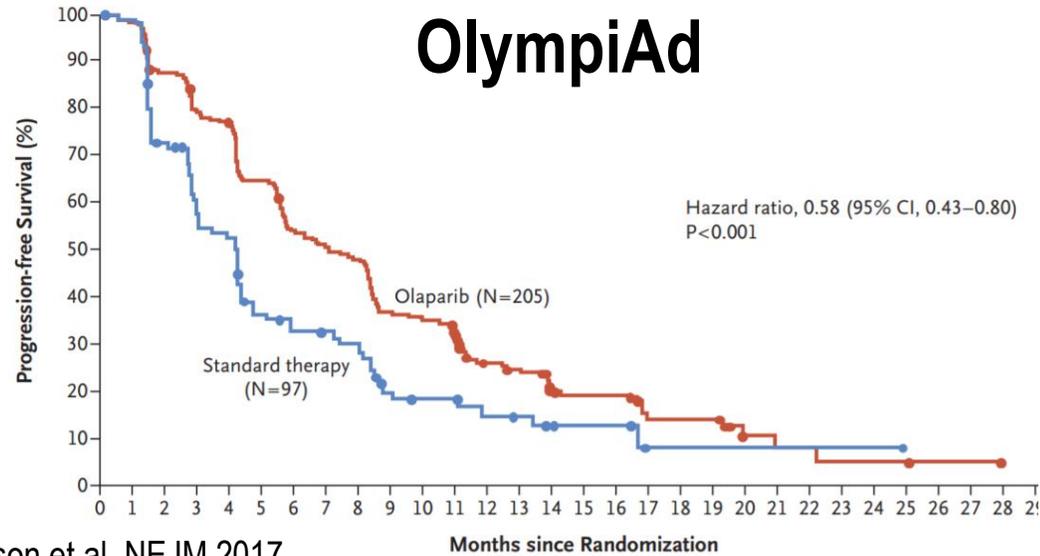
Carcinoma mammario BRCA-correlato

- ~ 5% di pazienti con carcinoma mammario (“unselected”) sono portatrici di mutazione a carico dei geni BRCA1/BRCA2:
 - BRCA1 mut. → maggior rischio di sviluppare TN-BC
 - BRCA2 mut. → maggior rischio di sviluppare HR+/HER2- BC
- **Setting metastatico:** prevalence ~10% di mut. BRCA 1/2 nel carcinoma mammario HER2-negativo avanzato (>5% di pazienti con MBC HER2-negative in assenza di tradizionali fattori di rischio per predisposizione ereditaria al BC)

PARP-inibitori nel carcinoma mammario HER2-avanzato

Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation

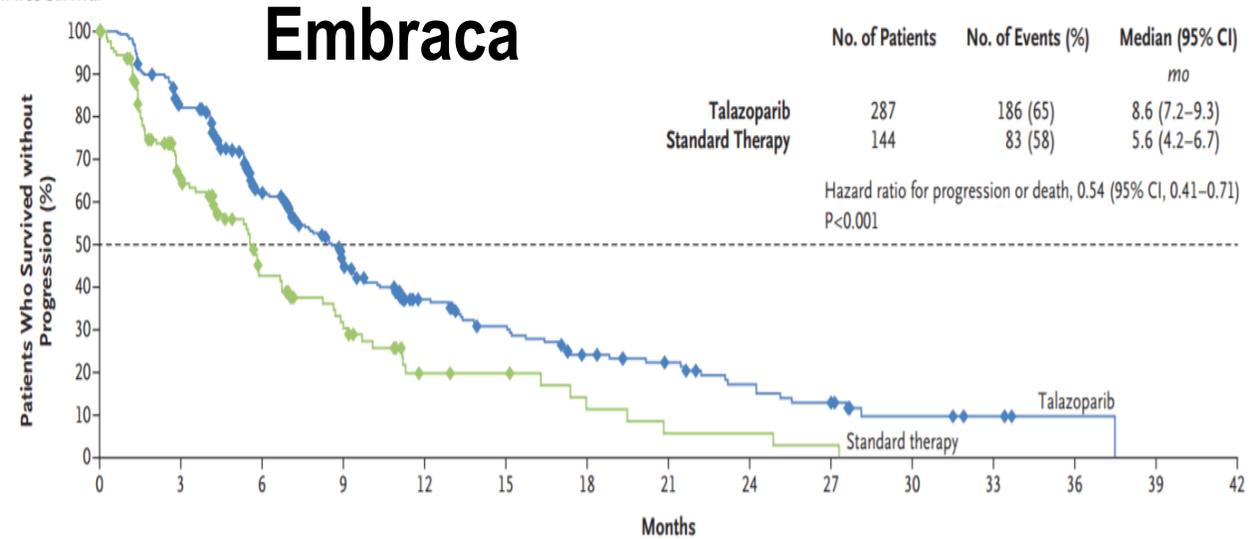
A Progression-free Survival



Robson et al, NEJM 2017

Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation

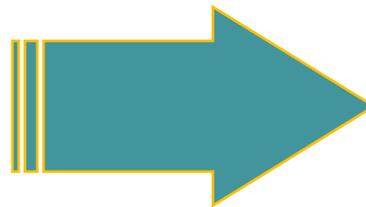
Progression-free Survival



Litton et al, NEJM 2018



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



ASCO[®] AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY

NCCN National Comprehensive Cancer Network[®]

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

PARP-inibitori in Italia



OLAPARIB

INDICAZIONE AUTORIZZATA (15/12/2020): pazienti con carcinoma mammario **HER2-negativo avanzato** e mutazione gBRCA 1/2 **precedentemente trattati con chemioterapia (A/T)** nel setting iniziale o avanzato, in **assenza di evidenza di progressione a trattamento a base di sali di platino**. Pazienti con carcinoma mammario HR+/HER2- BC devono aver **progredito a precedente linea di terapia endocrina** (se non controindicata).

INDICAZIONE RIMBORSATA: pazienti con carcinoma mammario **TN avanzato**, mutazione gBRCA precedentemente trattati con chemioterapia (A/T e **PLATINO**), ma non già resistente al platino

TALAZOPARIB

Talazoparib può essere offerto nel contesto di un **programma ad un compassionate** a pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo avanzato, mutazione gBRCA in assenza di altre opzioni terapeutiche disponibili.

Metodo GRADE*: definizione del quesito clinico (PICO)

*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations

Popolazione

Dovrebbe un trattamento con **PARP-inibitore** versus una **chemioterapia standard** essere utilizzato per **pazienti portatrici di mutazione VP gBRCA con carcinoma mammario HER2-negativo avanzato e mutazione gBRCA, precedentemente trattate con chemioterapia (A/T), terapia endocrina in caso di malattia HR+ e non già resistenti al platino?**

Intervento

Confronto

Outcome

**OUTCOME
BENEFICIO***

OS, PFS, ORR (malattia misurabile), QoL

**OUTCOME
DANNO**

Any AE, anemia (G3/4), fatigue (G3/4), nausea (G3/4), discontinuation due to AEs

*critici

TN

HR+/HER2-

PRISMA flowchart



Records after duplicates removed=397

records screened on basis of title and abstract=397

full-text articles assessed for eligibility=2

studies included in qualitative synthesis of systematic review=2

studies included in quantitative synthesis of systematic review=2

Study Name	Design	Population, N	PARP-inh arm	Control arm
OlympiAd	RCT (2:1)	HER2-neg BC - TN, 150 - HR+, 152 ≤2 previous lines for ABC	Olaparib	Chemotherapy PFC: - Capecitabine - Eribulin-mesylate - Vinorelbine
EMBRACA	RCT (2:1)	HER2-neg BC - TN, 190 - HR+, 241 ≤3 previous lines for ABC	Talazoparib	Chemotherapy PFC: - Capecitabine q3w - Eribulin-mesylate q3w - Vinorelbine q3w - Gemcitabine q3w

7 pubblicazioni + 1 abstract a congresso

Evidence profile

Valutazione della qualità dell'evidenza per OGNI SINGOLO ESITO RILEVANTE

Certainty assessment							No di pazienti		Effetto		Certo	Importanza
No degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	PARP-1	chemotherapy in HR+	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
											⊕⊕⊕○ MODERATA	CRITICO

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; MD: Mean difference; OR: Odds ratio

Spiegazioni

a. La fiducia nelle prove è stata abbassata di un livello per

RCT → la qualità dell'evidenza dei singoli esiti parte di default da ELEVATA

Evidence profile: outcomes di BENEFICIO

Quesito clinico 1 TN ABC

OVERALL SURVIVAL (N=340)	
HR (95% CI)	0.91 (0.70-1.19)
Certainty of evidence	MODERATE*

No
difference

PROGRESSION-FREE SURVIVAL (N=340)	
HR (95% CI)	0.51 (0.39-0.67)
Certainty of evidence	MODERATE*

Favors
PARP-inh

OVERALL RESPONSE RATE (N=269)	
HR (95% CI)	3.63 (2.18-6.05)
Certainty of evidence	MODERATE*

Favors
PARP-inh

*imprecision of estimates

Quesito Clinico 2 HR+/HER2- ABC

OVERALL SURVIVAL (N=393)	
HR (95% CI)	0.84 (0.64-1.09)
Certainty of evidence	MODERATE*

No
difference

PROGRESSION-FREE SURVIVAL (N=393)	
HR (95% CI)	0.61 (0.46-0.82)
Certainty of evidence	MODERATE*

Favors
PARP-inh

OVERALL RESPONSE RATE (N=297)	
HR (95% CI)	1.71 (1.30-2.26)
Certainty of evidence	MODERATE*

Favors
PARP-inh

*imprecision of estimates

QoL overall in favor of PARP-inh (certainty of evidence: LOW)

Evidence profile: outcomes di DANNO

Outcome	RR (95% CI)	Certainty of evidence (comment)	Critical for question 1 (TN)	Critical for question 2 (HR+/HER2-)
Any grade AE	0.97 (0.85-1.11)	LOW (indirectness, detection bias, performance bias)	YES	YES
Anemia G3/4	6.53 (3.52-12.15)	LOW (indirectness, performance bias)	YES	YES
Nausea G3/4	0.19 (0.03-1.28)	LOW (indirectness, detection bias, performance bias)	YES	NO
Fatigue G3/4	1.24 (0.45-3.39)	LOW (indirectness, detection bias, performance bias)	YES	NO
Discontinuation due to AEs	0.74 (0.43-1.28)	LOW (indirectness, detection bias, performance bias)	YES	YES

I dati di safety sono stati riportati per la popolazione generale degli studi OlympiAd ed EMBRACA, in assenza di una valutazione differenziale per le popolazioni HR+/HER2- e TN (N=708)

Evidence-to-Decision Framework

Quesito Clinico	Problema	Effetti prevedibili DESIDERABILI	Effetti prevedibili NON DESIDERABILI	Certezza GLOBALE dell'evidenza	BILANCIO BENEFICIO/ DANNO
1 TN ABC	PRIORITY	HIGH	LOW	LOW (imprecision, detection bias, performance bias, attrition bias, indirectness)	INCERTO FAVOREVOLE (by unanimity)
2 HR+/HER2-	PRIORITY	MODERATE	LOW	LOW (imprecision, detection bias, indirectness)	INCERTO FAVOREVOLE (by unanimity)

Raccomandazione finale

Quesito Clinico	RACCOMANDAZIONE FINALE	FORZA
1 TN ABC	In pazienti con TN ABC e mutazione gBRCA, che hanno già ricevuto precedente chemioterapia (A/T), senza evidenza di progressione a sali di platino, l'USO DEL PARP-INIBITORE PUO' ESSERE PRESO IN CONSIDERAZIONE	POSITIVA DEBOLE
2 HR+/HER2-	In pazienti con HR+/HER2- ABC e mutazione gBRCA, che hanno già ricevuto precedente terapia endocrina, chemioterapia (A/T), senza evidenza di progressione a sali di platino, l'USO DEL PARP-INIBITORE PUO' ESSERE PRESO IN CONSIDERAZIONE	POSITIVA DEBOLE

GRADE Quesito 29: Dovrebbe un trattamento con PARP-I vs una chemioterapia standard essere utilizzato per pazienti portatrici di VP gBRCA con carcinoma mammario metastatico TN, che abbiano ricevuto precedente chemioterapia con A/T e non già resistenti al platino?

RACCOMANDAZIONE: Un trattamento con PARP-I vs una chemioterapia standard può essere preso in considerazione come prima opzione per pazienti portatrici di VP gBRCA con carcinoma mammario metastatico TN, che abbiano ricevuto precedente chemioterapia con A/T e non già resistenti al platino

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Qualità delle evidenze: Outcome di beneficio: Bassa; Outcome di danno: Bassa

Motivazioni commenti al rapporto Beneficio/Danno

Outcome di beneficio. Sono stati presi in considerazione ai fini del quesito 2 studi randomizzati (RCTs), lo studio OlympiAd e lo studio Embraca. Lo studio di fase III OlympiAd è stato condotto in pazienti con carcinoma mammario metastatico HER2 negativo con mutazione germinale del gene BRCA 1/2, pretrattate con massimo due linee di chemioterapia per la malattia metastatica. Precedente trattamento con Sali di platino era concesso in assenza di evidenza di progressione in corso di tale trattamento. Nello studio le pazienti sono state randomizzate a ricevere Olaparib oppure una chemioterapia a scelta dell'investigatore (capecitabina, eribulina, vinorelbina). Di 302 pazienti HER2-negativi totali arruolati nello studio OlympiAd, 150 presentavano carcinoma mammario triplo-negativo.

Lo studio di fase III EMBRACA ha valutato l'efficacia e la sicurezza di Talazoparib rispetto ad una terapia standard a scelta dello sperimentatore (capecitabina, eribulina, gemcitabina o vinorelbina) in pazienti con tumore mammario metastatico e mutazione germline di BRCA1/2. Evidenza di progressione di malattia a precedente trattamento con Sali di platino rappresentava criterio di esclusione. Di 431 pazienti HER2-negativi arruolati nello studio EMBRACA, 190 presentavano carcinoma mammario triplo-negativo.

Il Panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: progression-free survival (PFS), Overall survival (OS), Overall Response Rate (ORR) e Quality of Life (QoL). Entrambi gli studi riportavano i dati relativi agli outcome di beneficio considerati critici da parte del Panel.

Per l'outcome **PFS** sono stati considerati 340 pazienti. E' stata riscontrata una differenza significativa a favore del trattamento con PARP-inibitore in termini di PFS (HR 0.51, 95% CI 0.39-0.67). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome PFS è MODERATA per la presenza di imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta (basso numero di eventi e numerosità campionaria).

Per l'outcome **OS** sono stati inclusi 340 pazienti. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di OS (HR 0.91, 95% CI 0.70-1.19). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome OS è MODERATA per la presenza di imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta (basso numero di eventi e numerosità campionaria).

Per l'outcome **ORR** sono stati inclusi 269 pazienti con malattia misurabile. E' stata osservata una differenza significativa in termini di ORR a favore del trattamento con PARP-inibitore (RR 3.63, 95% CI 2.18-6.05). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome ORR è MODERATA per imprecisione in quanto l'optimal information size non è stata raggiunta (basso numero di eventi e numerosità campionaria).

Per l'outcome **QoL** sono stati inclusi 576 pazienti per la valutazione di GHS7QoL, 431 per la valutazione di QLQ-C30 functional scale (physical functioning), 642 per la valutazione di QLQ-C30 symptom scale: fatigue, 642 per la valutazione di QLQ-C30 symptom scale: dolore, 649 per la valutazione di QLQ-C30 symptom scale: perdita di appetito). La QoL media è risultata essere significativamente maggiore in pazienti trattati con PARP-inibitore in termini di GHS7QoL (MD 8.07 maggiore, 5.03 maggiore-11.11 maggiore), QLQ-C30 functional scale (MD 9.8 maggiore, 5.71 maggiore-13.89 maggiore), QLQ-C30 symptom scale: fatigue (MD 8.77 inferiore, 15.82 inferiore-1.71 inferiore), e QLQ-C30 symptom scale: dolore (MD 10.32 inferiore, 16 inferiore-4.63 inferiore). Non sono state osservate differenze in termini di QLQ-C30 symptom scale: perdita di appetito (MD 6.57 inferiore, 16.17 inferiore-3.03 maggiore). La qualità dell'evidenza a supporto dell'outcome QoL è BASSA per detection e performance bias (studi in aperto ed esito riportato dal paziente), attrition bias (grande perdita di pazienti che hanno compilato il questionario sulla QoL) e mancanza di generalizzabilità (il dato include anche pazienti con carcinoma mammario HR+, corrispondente al 33%).

Linee guida NEOPLASIE DELLA MAMMELLA



Edizione 2020

Aggiornata a 16/02/2021

Il Panel ha giudicato come ELEVATA l'importanza degli effetti desiderabili prevedibili derivanti dal trattamento con PARP-inibitori rispetto alla chemioterapia standard.

Outcome di danno. Il Panel ha identificato i seguenti outcome di danno: qualsiasi evento avverso (AE) di grado 3/4, anemia grado 3/4, neutropenia grado 3/4, nausea grado 3/4, fatigue grado 3/4, discontinuazione del trattamento per AEs. Gli outcome qualsiasi AE di grado 3/4, anemia grado 3/4, fatigue grado 3/4 e discontinuazione del trattamento per AEs sono stati giudicati come outcome critici. Per ciascuno degli outcome critici di danno sono stati considerati 708 pazienti. Il trattamento con PARP-inibitori è risultato associato ad aumento del rischio di anemia grado 3/4 (6.53, 95% CI 3.52-12.15). Non sono state osservate differenze in termini di qualsiasi AE di grado 3/4 (RR 0.97, 95% CI 0.85-1.11), fatigue grado 3/4 (RR 1.24, 95% CI 0.45-3.39), discontinuazione per AEs (RR 0.74, 95% CI 0.43-1.28). La qualità delle evidenze a supporto dell'outcome di danno qualsiasi AE di grado 3/4 è bassa, mentre è molto bassa per i restanti outcome di danno critici.

La qualità dell'evidenza a supporto degli outcome di danno è BASSA per mancanza di generalizzabilità (il dato include anche pazienti con carcinoma mammario HR+), detection bias (esito riportato dal paziente, ad eccezione dell'outcome di danno anemia grado 3/4) e performance bias (studi in aperto). Il Panel, anche alla luce dell'eterogeneità degli schemi di chemioterapia utilizzati nei due studi tale da poter influenzare l'incidenza degli eventi avversi, ha giudicato come BASSA l'importanza degli effetti prevedibili non desiderabili.

Nel complesso, il Panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno INCERTO A FAVORE dell'intervento, a fronte dell'impatto favorevole in termini di PFS, ORR e QoL, ad un costo accettabile in termini di profilo di tossicità.

Votazione rapporto Beneficio/danno

Favorevole	Incerto (Favorevole)	Incerto (sfavorevole)	Sfavorevole
0	9	0	0

Votazione forza della Raccomandazione

Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte
0	9	0	0

Implicazioni per le ricerche future: Appare prioritaria la valutazione del ruolo dei PARP-inibitori come terapia di mantenimento dopo trattamento con Sali di Platino e la conduzione di studi di confronto tra PARP-inibitori verso Sali di Platino.

Qualità delle Prove: la qualità delle prove è stata giudicata BASSA per i seguenti motivi: imprecisione, detection bias, performance bias, attrition bias e mancanza di generalizzazione

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Aree di incertezza ed ulteriori commenti

- EQUITA'

Il Panel raccomanda fortemente di sottoporre tutte le pazienti con TN ABC a ricerca della mutazione gBRCA IL PRIMA POSSIBILE in virtù della disponibilità di Olaparib in regime di rimborsabilità.

- AREE DI INCERTEZZA

- Confronto PARP-inibitori vs sali di platino
- Utilizzo dei PARP-inibitori concomitanti o in sequenza rispetto ai Sali di platino
 - *BROCADE-3 trial: beneficio clinico duraturo in pazienti trattati con Veliparib come mantenimento*
- Ruolo dei PARP-inibitori in un setting platino-resistente
- Collocazione dei PARP-inibitori rispetto ai CDK 4/6 inibitori nel carcinoma mammario HR+/HER2-
 - *Assenza di prolungamento dell'OS con Olaparib/Talazoparib supporta indirettamente l'utilizzo dei CDK 4/6-inibitori PRIMA dei PARP-inibitori in pazienti con mutazione BRCA 1/2.*

11^a EDIZIONE
Progetto **CANOA**

CARCINOMA MAMMARIO:

QUALI NOVITA' PER IL 2021?

"Saper leggere" uno studio clinico per migliorare la pratica clinica

26 Marzo 2021

ore 14.00

FAD SINCRONA - WEBINAR

in diretta da
Negrar di Valpolicella



Coordinatori scientifici: Stefania Gori - Giovanni L. Pappagallo

Grazie!

Federica Miglietta
federica.miglietta@iov.veneto.it