NUOVE FRONTIERE TERAPEUTICHE NEL TRATTAMENTO DELLE PATOLOGIE ONCOLOGICHE: STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE FUTURE

Focus sui tumori femminili

Jennifer Foglietta
S.C. Oncologia medica e traslazionale
Ospedale S. Maria –Terni

Coordinatrice AIOM Regione Umbria

Potenziali conflitti di interesse

Menarini, Pfizer, Roche, Astrazeneca, Daiichi Sankyo, Sophos, Novartis, Genetich

Agenda

✓ i **tumori femminili** nel contesto italiano

✓ **Quali innovazioni terapeutiche** in:

- Carcinoma della mammella
- Carcinoma dell'ovaio
- Carcinoma dell'endometrio
- Carcinoma della cervice uterina

✓ **implicazioni per i farmacisti ospedalieri/UFA**

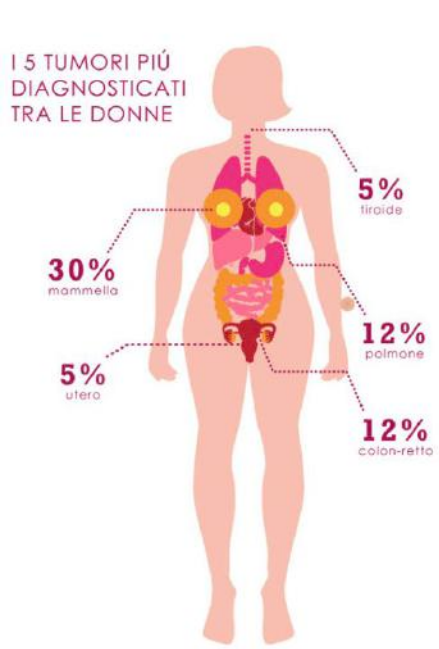
✓ **Innovazione** e **Sostenibilità economica**

I numeri del cancro in Italia

•Nel 2024: ~390.000 nuove diagnosi di tumore, di cui ~175.000 nelle donne

•Tra le donne, i tumori più frequenti (2024):
•**Mammella ~53.000 casi**
•Colon-retto ~21.000
•Polmone ~13.000
•Endometrio ~8.600

•Il carcinoma della mammella è il tumore più diagnosticato nel 2024



IMPATTO SU:
•Sopravvivenza e qualità di vita
•Spesa farmaceutica oncologica
•Carico organizzativo per UFA e farmacie oncologiche

Innovazione in oncologia femminile

- ✓**Medicina di precisione**

  Biomarcatori (HER2 “low”, HRD, BRCA, MMR/MSI, PD-L1…)

- ✓**Targeted therapy**

  PARP inibitori, inibitori CDK4/6, anti-angiogenetici

- ✓**Immunoterapia**

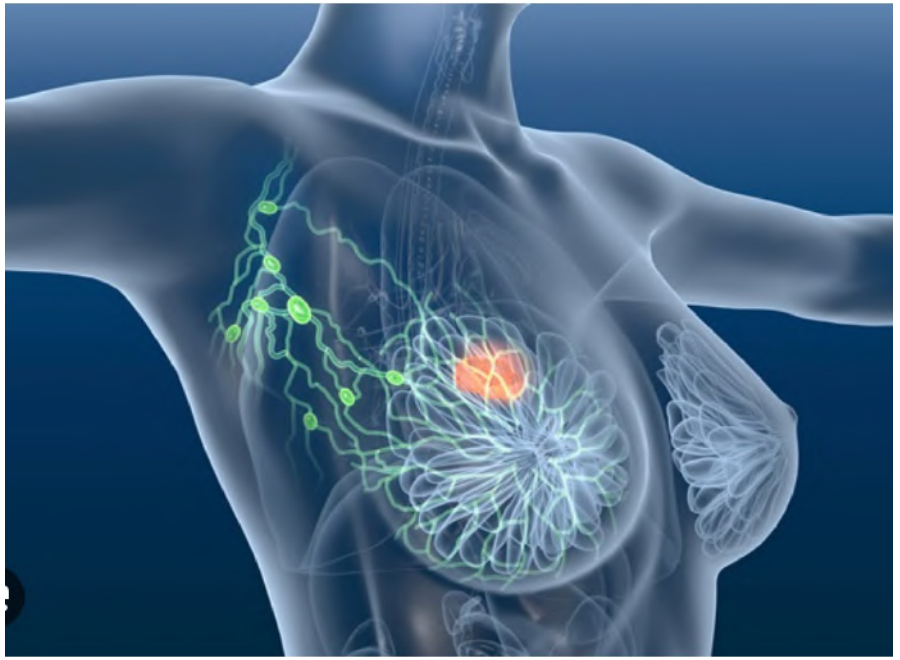
  Checkpoint inhibitors in mammella, endometrio e cervice

- ✓**Antibody–Drug Conjugates (ADC)**

  Trastuzumab deruxtecan, sacituzumab govitecan, nuove molecole

Carcinoma della mammella: stato dell'arte

- È il **tumore più frequente nella donna** in Italia
- Sottotipi:
  - HR+/HER2− (circa 70%)
  - HER2+
  - Triplo negativo (TNBC)
- Innovazioni chiave:
  - CDK4/6 inibitori in HR+
  - Terapie target di nuova generazione (ESR1, PI3K..)
  - Immunoterapia
  - ADC (Trastuzumab-DXd, Sacituzumab Govitecan...)

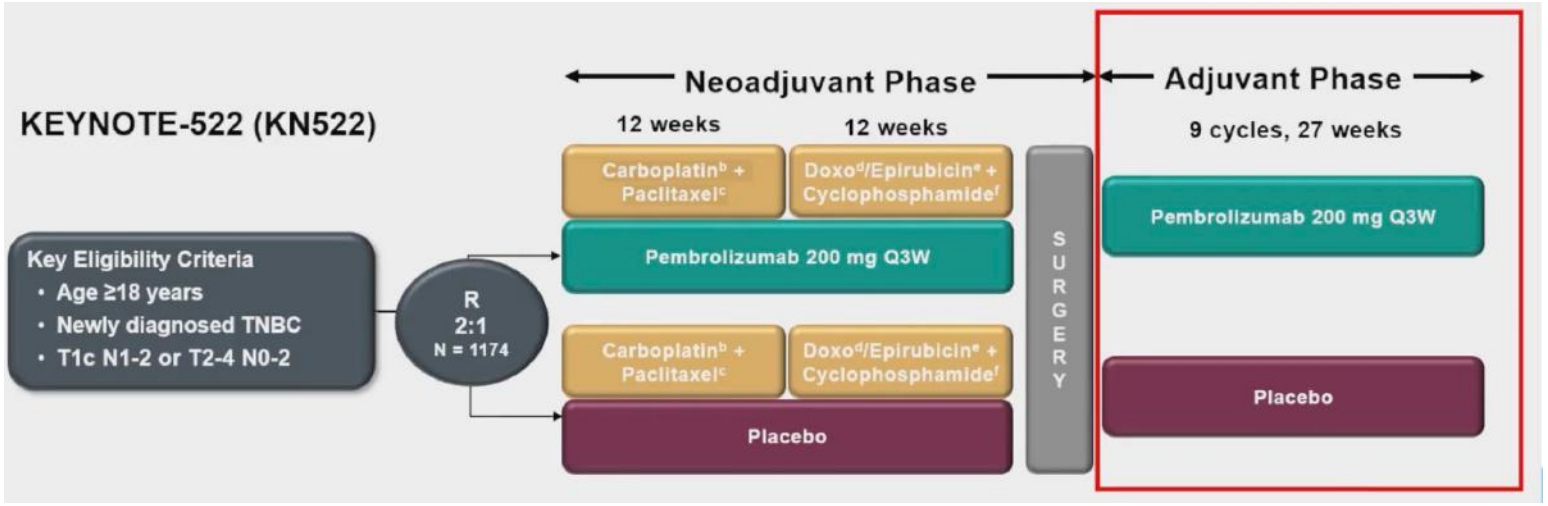


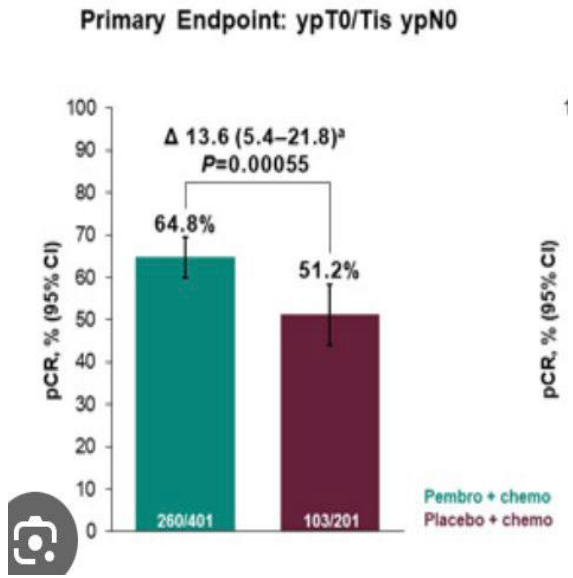
Implicazioni:

Aumento sopravvivenza → **cronicizzazione** in molti casi

Maggiore **pressione sulla spesa** e sui volumi di terapia

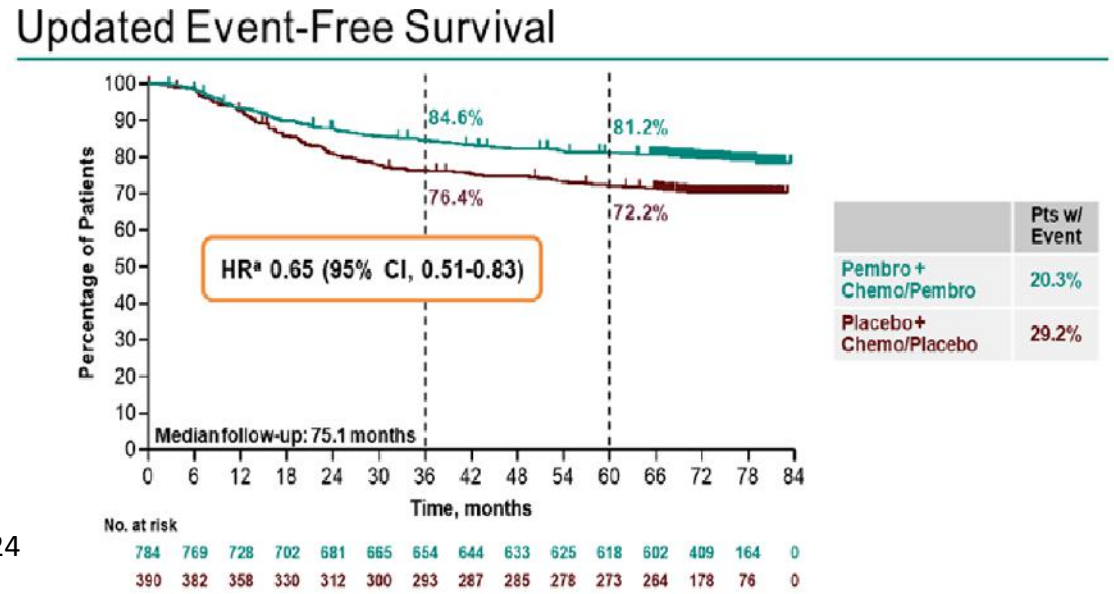
Immunoterapia nel carcinoma mammario triplo negativo





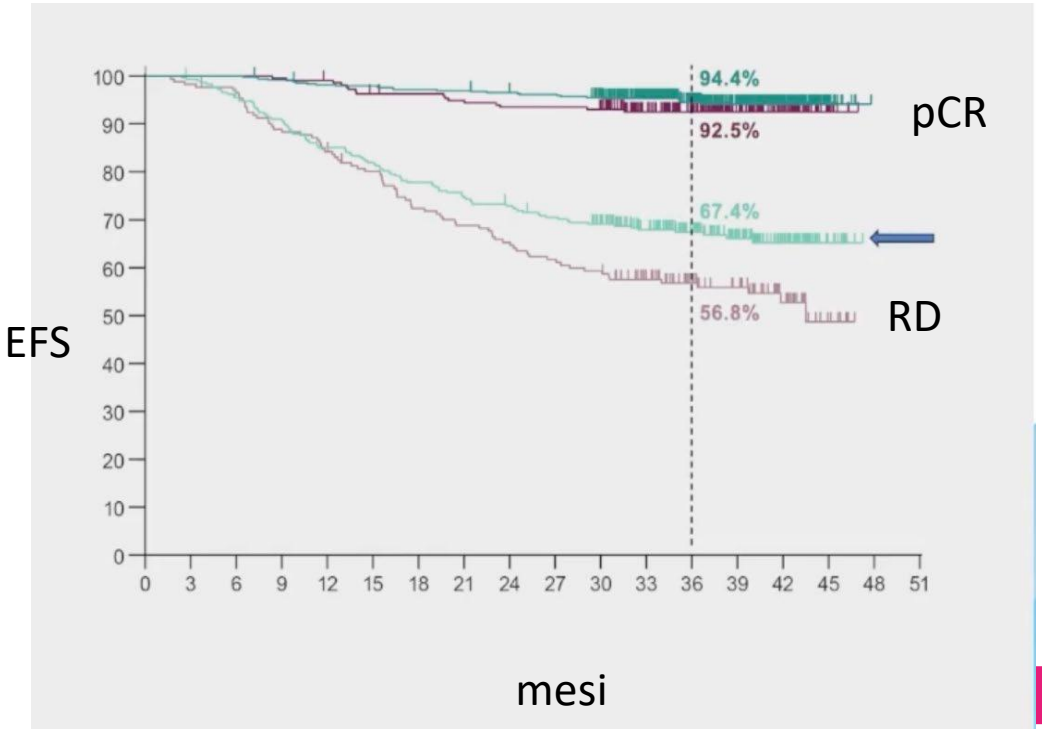
The primary end points were pathological complete response and event-free survival

Ad oggi pembrolizumab neo/adiuvante è lo STANDARD



Schmid P et al. NEJM 2024

Lettura critica e importanza della ricerca accademica



OptimICE-pCR

Key Eligibility:
pCR after preop chemo x min 6 cycles with pembrolizumab

R

Pembrolizumab x 27 wks

Observation

Stratification Factors:

- Baseline nodal status
- Receipt of anthracycline chemotherapy: yes vs. no

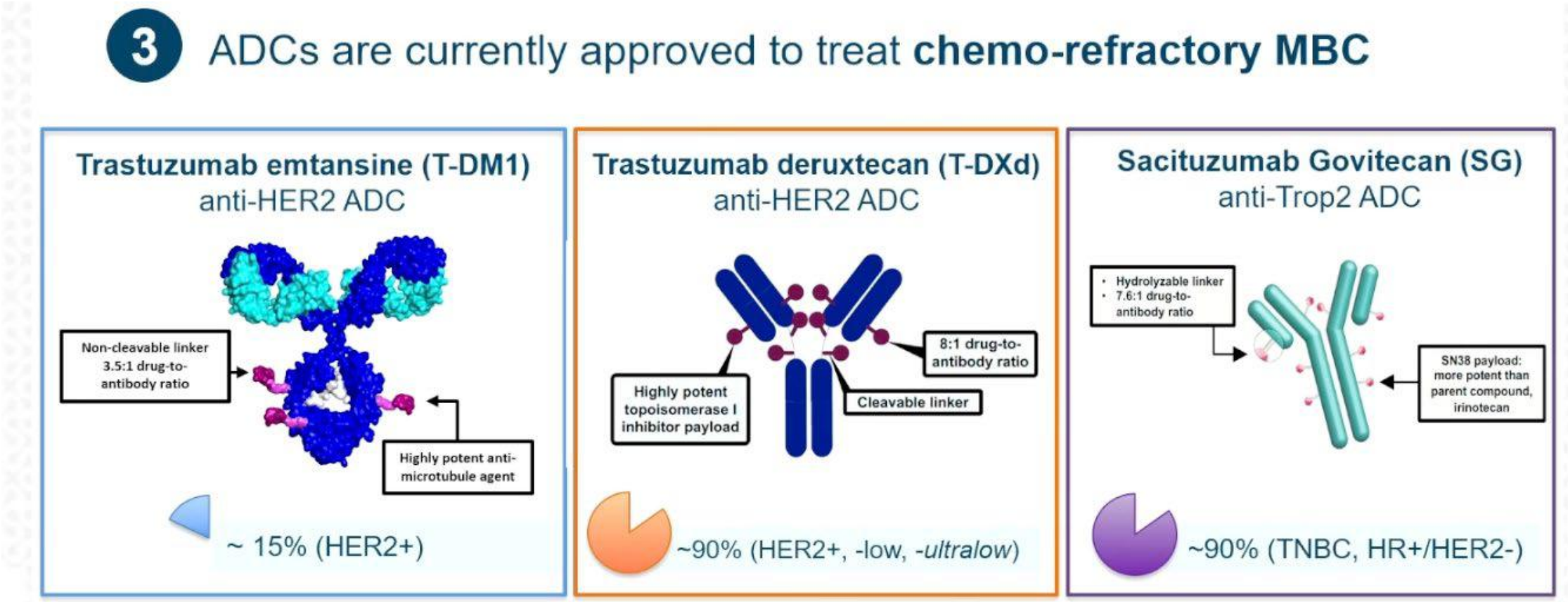
Non-inferiority design:
Estimates 94% 3 yr RFS, and declares non-inferiority if 3 yr RFS is 91% or higher

ALLIANCE TRIAL CURRENTLY ENROLLING

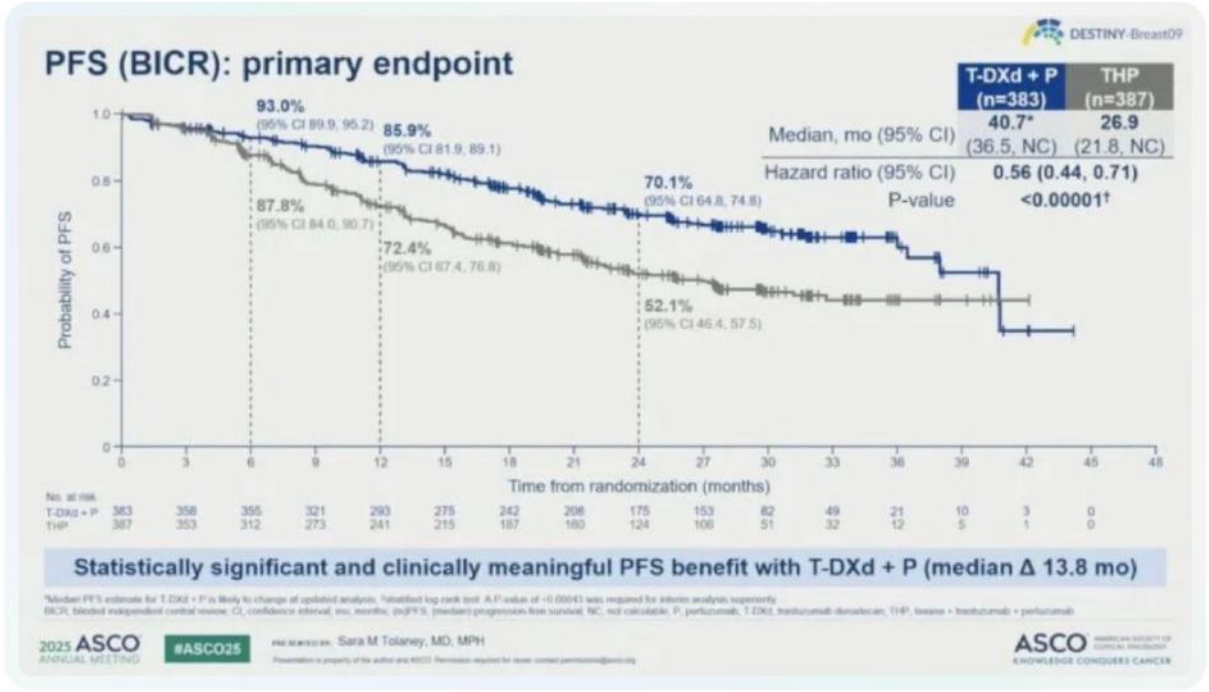
Pazienti in risposta completa patologica hanno bisogno di pembrolizumab adiuvante?

Schmid P et al. NEJM 2024

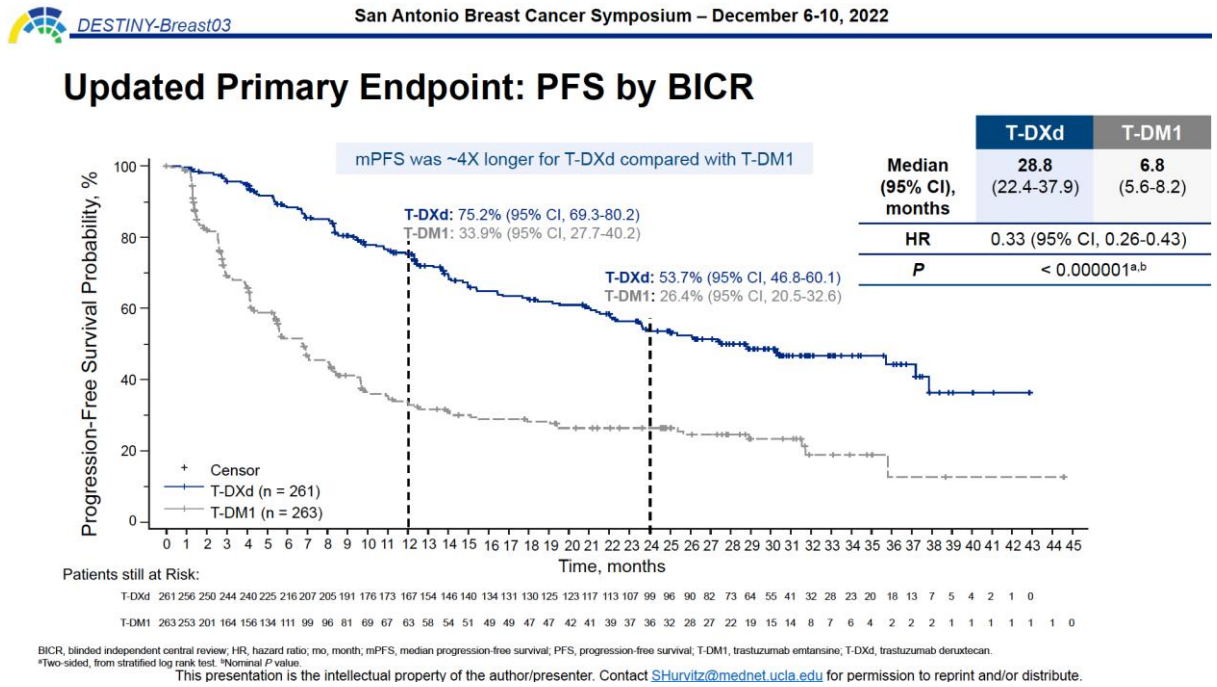
ADC nel carcinoma mammario: opportunità e criticità



Trastuzumab-deruxtecan nel tumore mammario HER2+



I linea



II linea

[redacted] nel tumore della mammella metastatico triplo negativo

Metastatic TNBC (per ASCO/CAP)

≥2 chemotherapies for advanced disease

[no upper limit; 1 of the required prior regimens could be progression occurred within a 12-month period after completion of (neo)adjuvant therapy)]

N=529

R 1:1

Sacituzumab Govitecan (SG)
10 mg/kg IV
days 1 & 8, every 21-day cycle
(n=267)

Treatment of Physician's Choice (TPC)*
(n=262)

Continue treatment until progression or unacceptable toxicity

Endpoints

Primary
- PFS†

Secondary
- PFS for the full population‡
- OS, ORR, DOR, TTR, safety

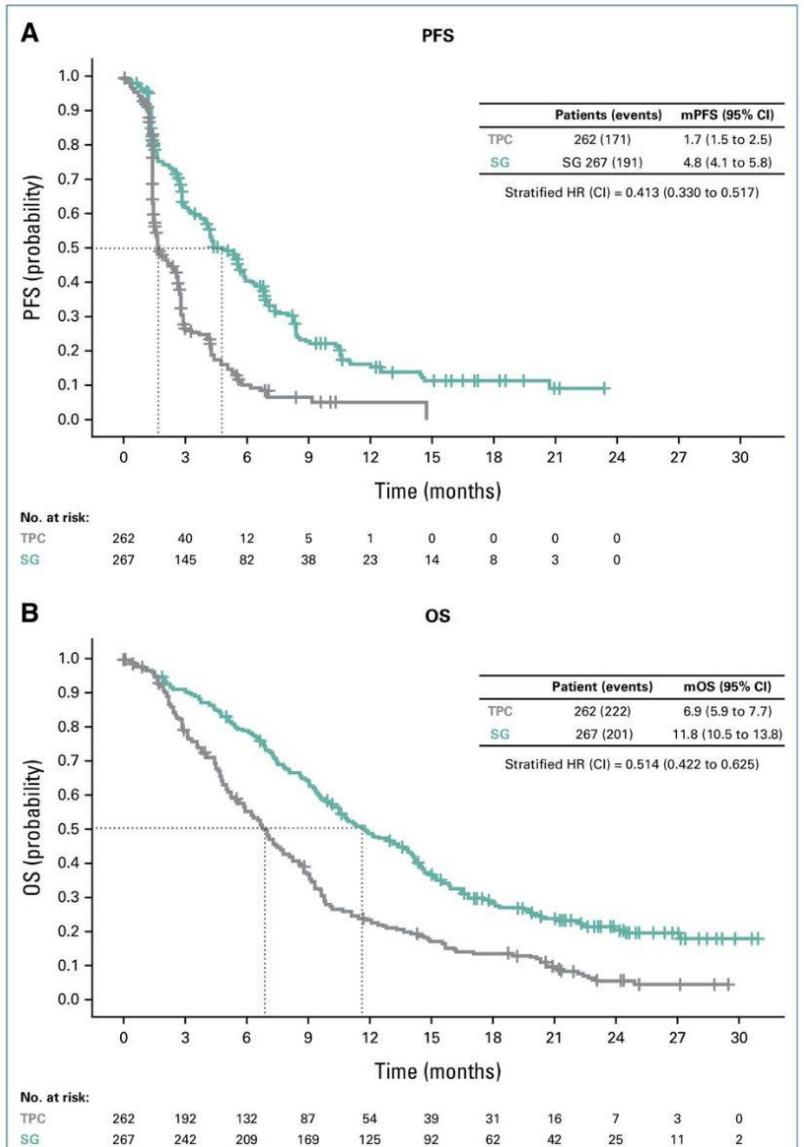
Stratification factors
- Number of prior chemotherapies (2-3 vs >3)
- Geographic region (North America vs Europe)
- Presence/absence of known brain metastases (yes/no)

Data cutoff: March 11, 2020

NCT02574455

Demographics:
TPC: 53% eribulin, 20% vinorelbine, 15% gemcitabine, 13% capecitabine; 70% TN at initial diagnosis
Median prior regimens 4 (2-17); ~88% with visceral disease

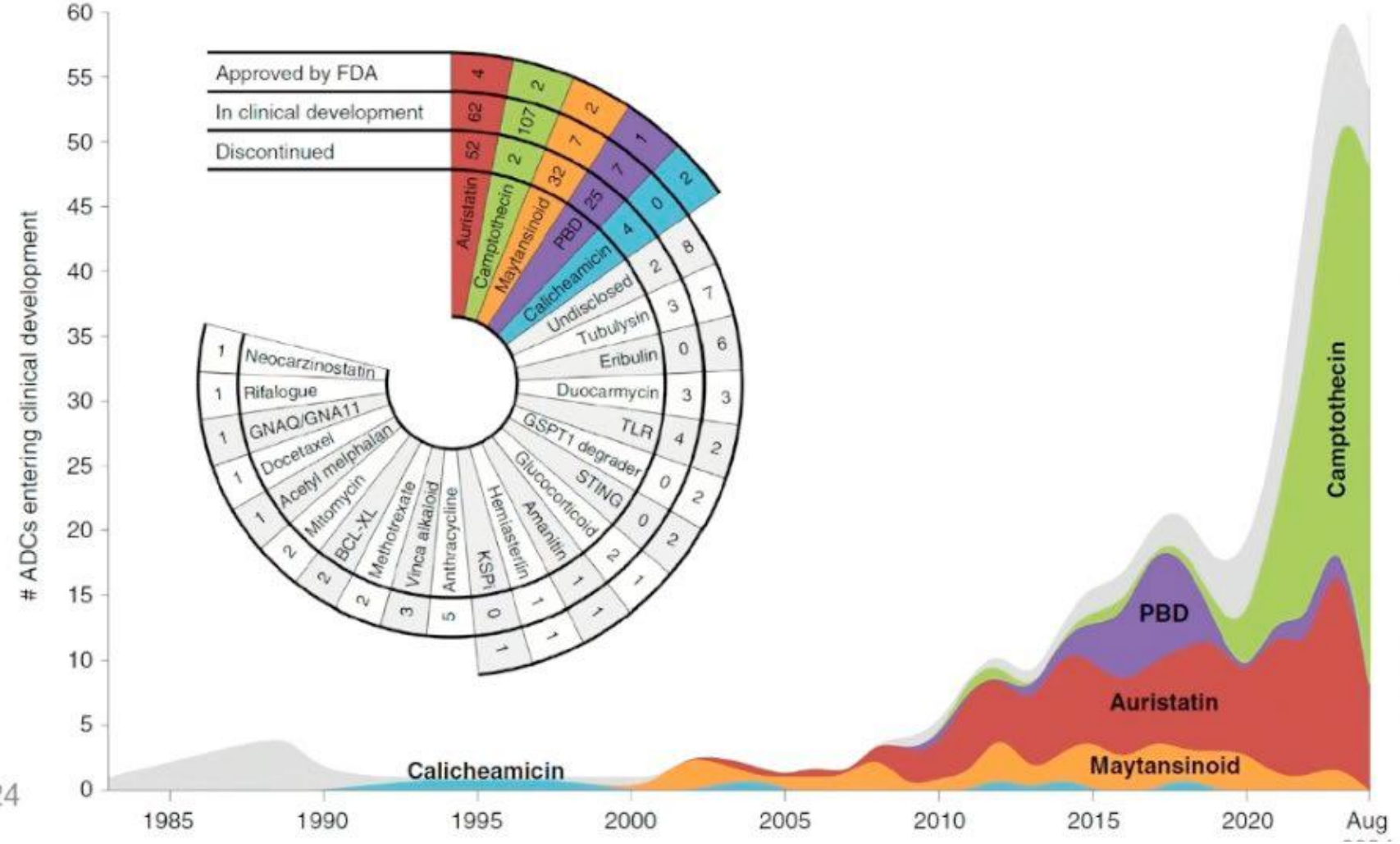
ASCENT was halted early due to compelling evidence of efficacy per unanimous DSMC recommendation.



ADCs in the pipeline by payload type

Of the >**200 ADCs** currently in clinical development:

- ~110 have Topo1 payloads
- ~60 have auristatin payloads
- **Few with novel payloads**



Colombo R, Tarantino P. et al Can Disc 2024

QUALI STRATEGIE DI SEQUENZA?

Tumore della mammella: cosa cambia per la farmacia/UFA

Allestimenti complessi di ADC:

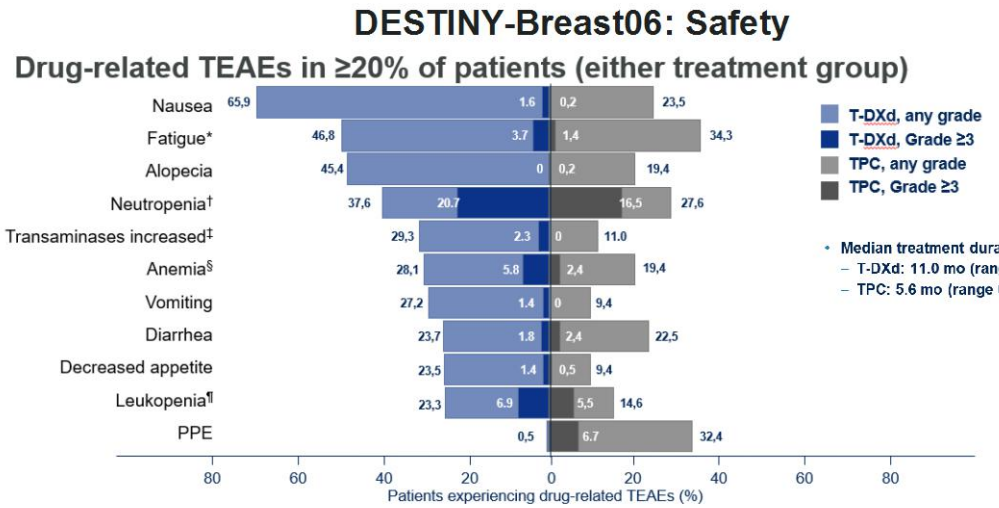
- Stabilità, diluizioni, modalità di manipolazione

Gestione logistica:

- Vial spesso ad alto costo → **riduzione sprechi** (condivisione, programmazione sedute
- Monitorare utilizzo rispetto a registri AIFA e indicazioni rimborsabili

Patient journey:

- Terapie **prolungate nel tempo** → continuità di fornitura e gestione eventi avversi (e segnalazione!)
- Counselling condiviso oncologo–farmacista su corretto uso e gestione tossicità



Adjudicated as drug-related interstitial lung disease / pneumonitis*

n (%)	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Any grade
T-DXd (n=434)	7 (1.6)	36 (8.3)	3 (0.7)	0	3 (0.7)	49 (11.3)
TPC (n=417)	0	1 (0.2)	0	0	0	1 (0.2)

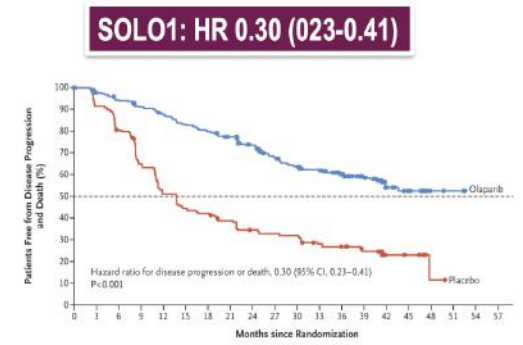
Curigliano G. et al., ASCO 2024;
Bardia A. et al., NEJM 2024

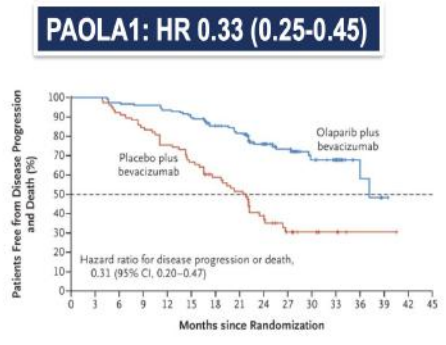
Carcinoma ovarico: rivoluzione PARP inibitori

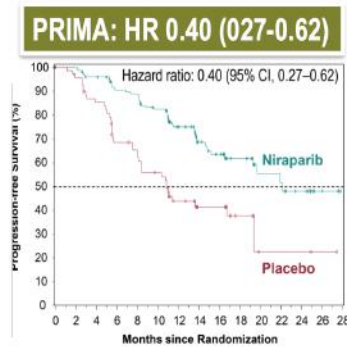
•tumore meno frequente del t. mammella ma **ad alta letalità**

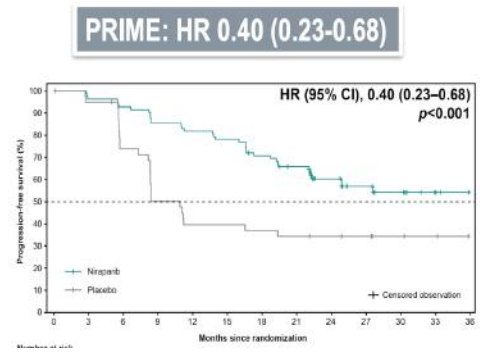
•**PARP inibitori** (olaparib, niraparib, rucaparib, ecc.):

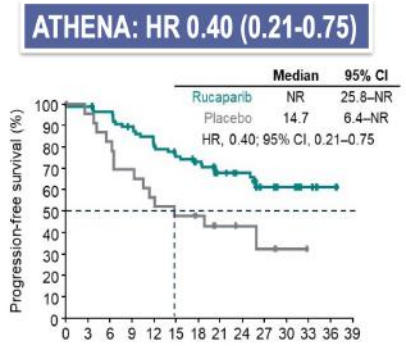
- Hanno **rimodellato la first-line maintenance** dell'ovaio avanzato
- Beneficio maggiore in BRCA mutato e HRD+; beneficio più modesto in HRD-negativi
- Evidenze di **benefici a lungo termine** in sopravvivenza globale









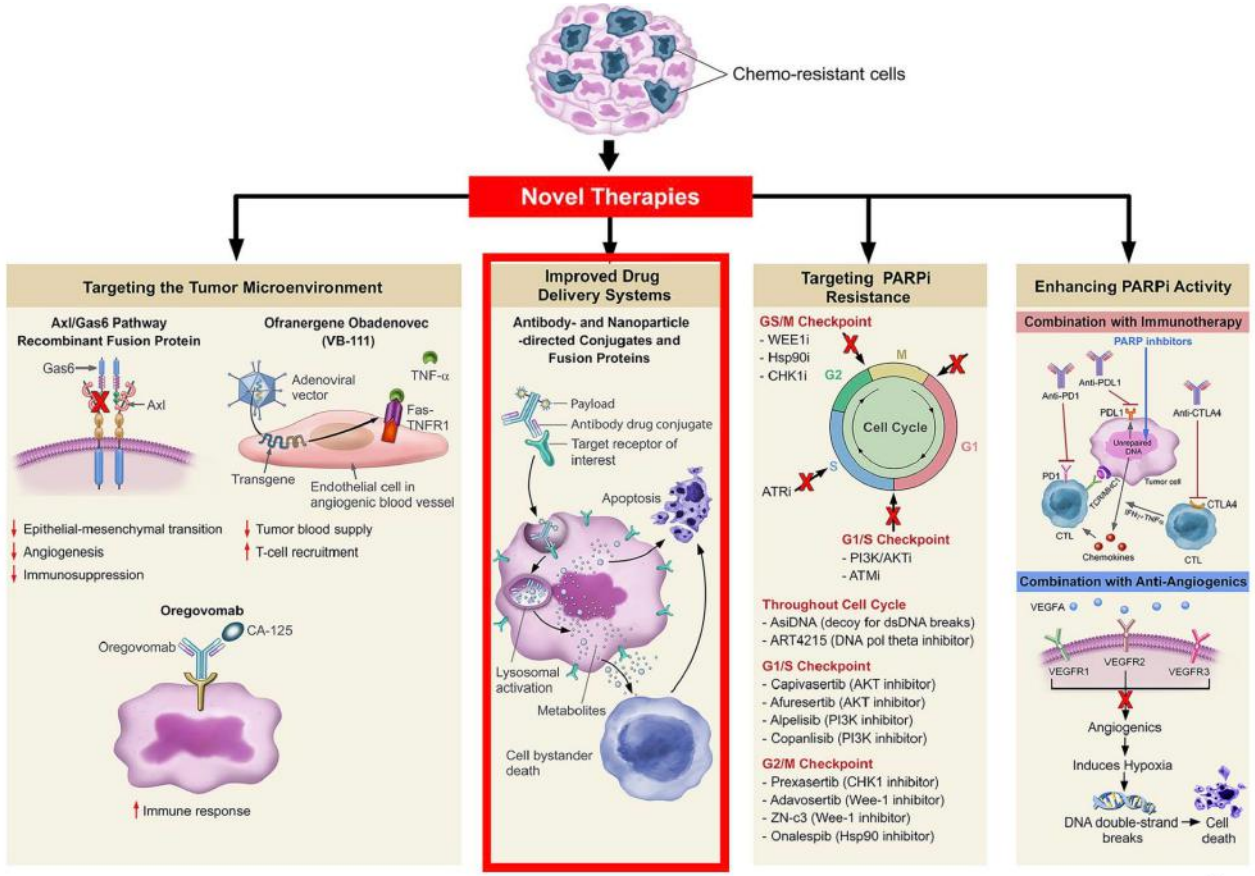


Moore, NEJM 2018
Ray-Coquard, NEJM 2019
Gonzalez-Martin, NEJM 2019
Li, JAMA Oncol 2023
Monk, JCO 2022

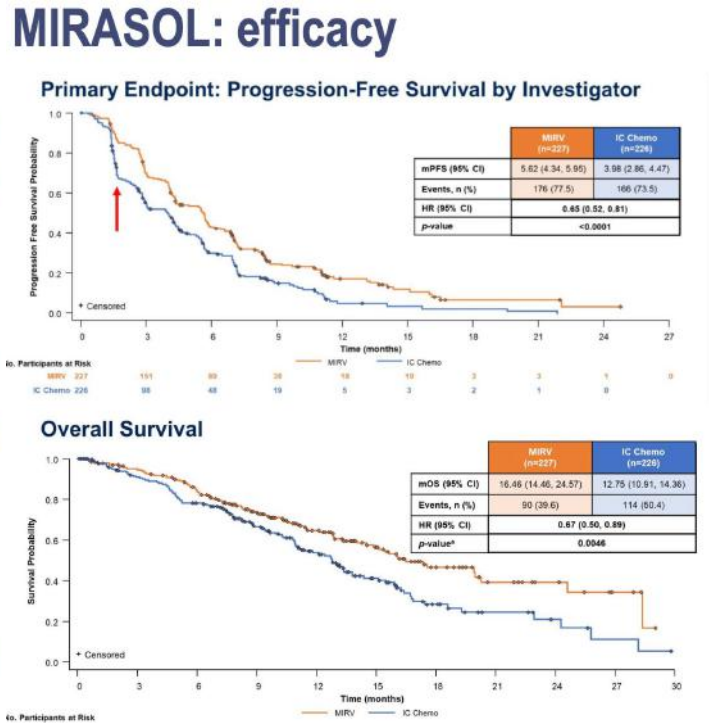
Implicazioni:

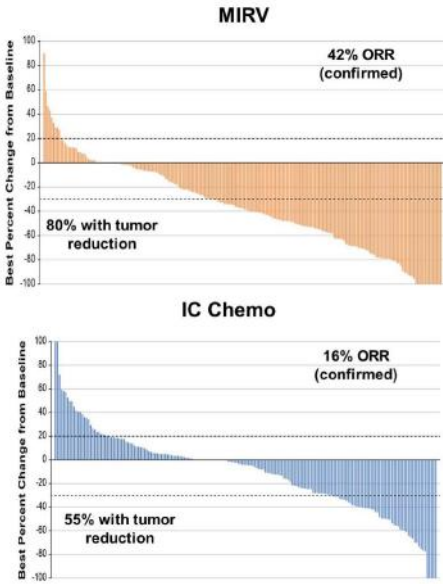
- Terapie orali di mantenimento per **anni** → impatto rilevante su budget e aderenza
- Necessità di diffondere e rimborsare test **BRCA/HRD**

Nuovi farmaci nel tumore dell’ovaio



Mirvetuximab in tumore ovarico recettore alfa folati+



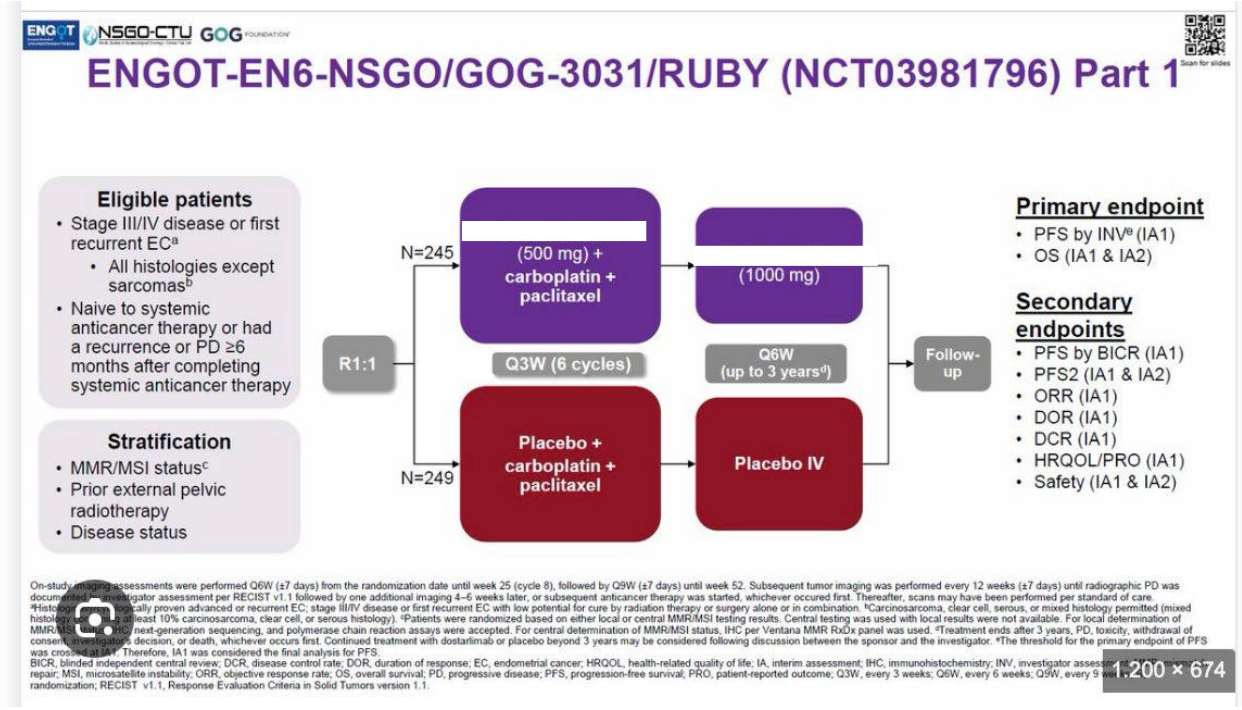


Grau-Bejar, Ed Book ASCO 2022

Carcinoma dell'endometrio: l'era dell'immunoterapia

•Endometrio: tra i tumori ginecologici più frequenti (oltre 8.000 casi/anno stimati) Nuovi standard in fase avanzata/recidivata:

- **Dostarlimab + chemioterapia** nello studio RUBY → riduzione significativa del rischio di morte nei tumori dMMR



Carcinoma dell'endometrio: l'era dell'immunoterapia

dMMR/Pembrolizumab **+ chemioterapia** (NRG-GY018) con beneficio maggiore in dMMR/MSI-H rispetto a pMMR

Carboplatin + Paclitaxel ± Pembrolizumab as Frontline Treatment for Patients With EC (NRG GY018): Study Design

- Randomized phase III study in patients with endometrial cancer

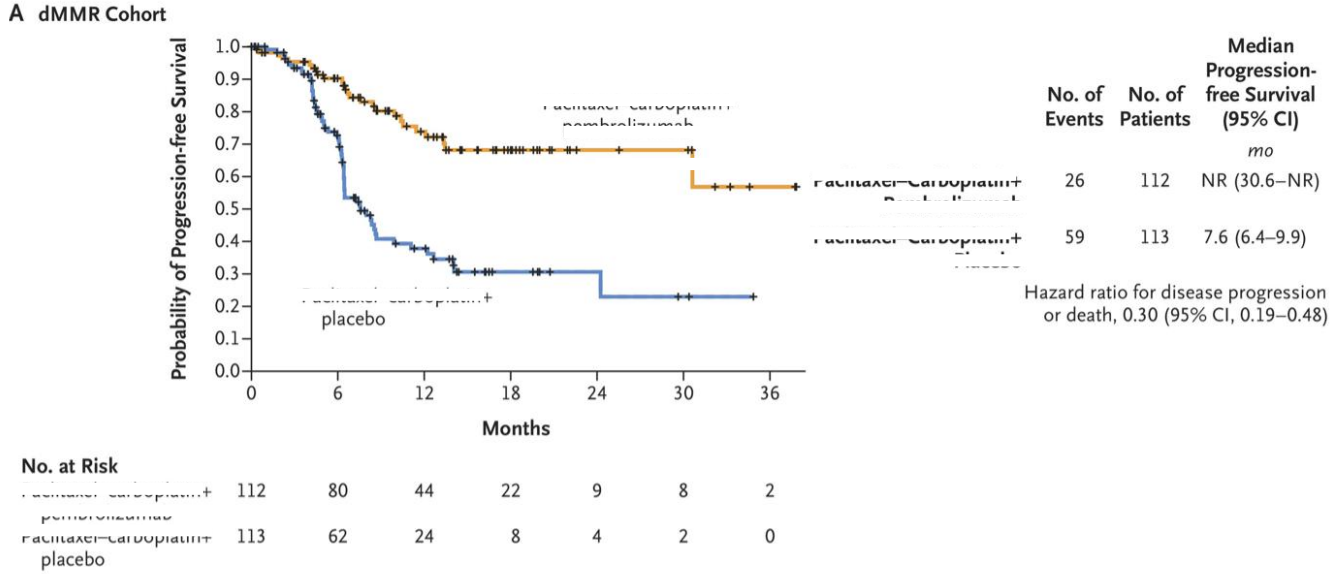
Stratified by MMR status (dMMR vs pMMR), ECOG PS 0 vs 1, previous adjuvant chemotherapy (yes vs no)

Patients with measurable stage III/IVA, stage IVB, or recurrent endometrial cancer; institutional MMR testing by IHC; ECOG PS ≤2; tissue available for MMR testing (N = 816)

- **Pembrolizumab** 200 mg IV Q3W + CT* for 6 cycles → **Pembrolizumab** 400 mg IV Q6W for up to 14 additional cycles
- **Placebo** + CT* for 6 cycles → **Placebo** IV Q6W for up to 14 additional cycles

*Paclitaxel 175 mg/m² IV Q3W + carboplatin AUC 5 IV Q3W.

- **Primary endpoints:** PFS per RECIST v1.1 by investigator in pMMR and dMMR
- **Secondary endpoints:** safety, ORR/DoR per RECIST v1.1 by BICR or investigator by treatment arm and MMR IHC status, OS in pMMR and dMMR, PRO/QoL in pMMR, and concordance of institutional vs central MMR IHC testing

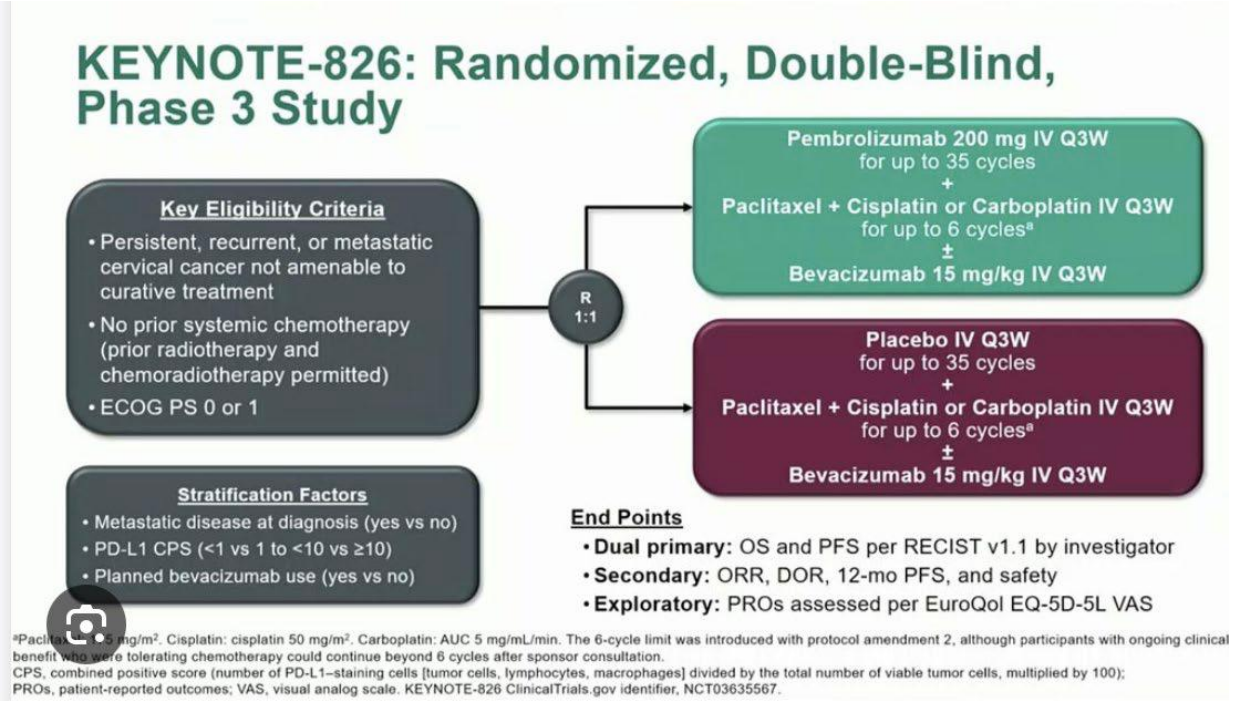


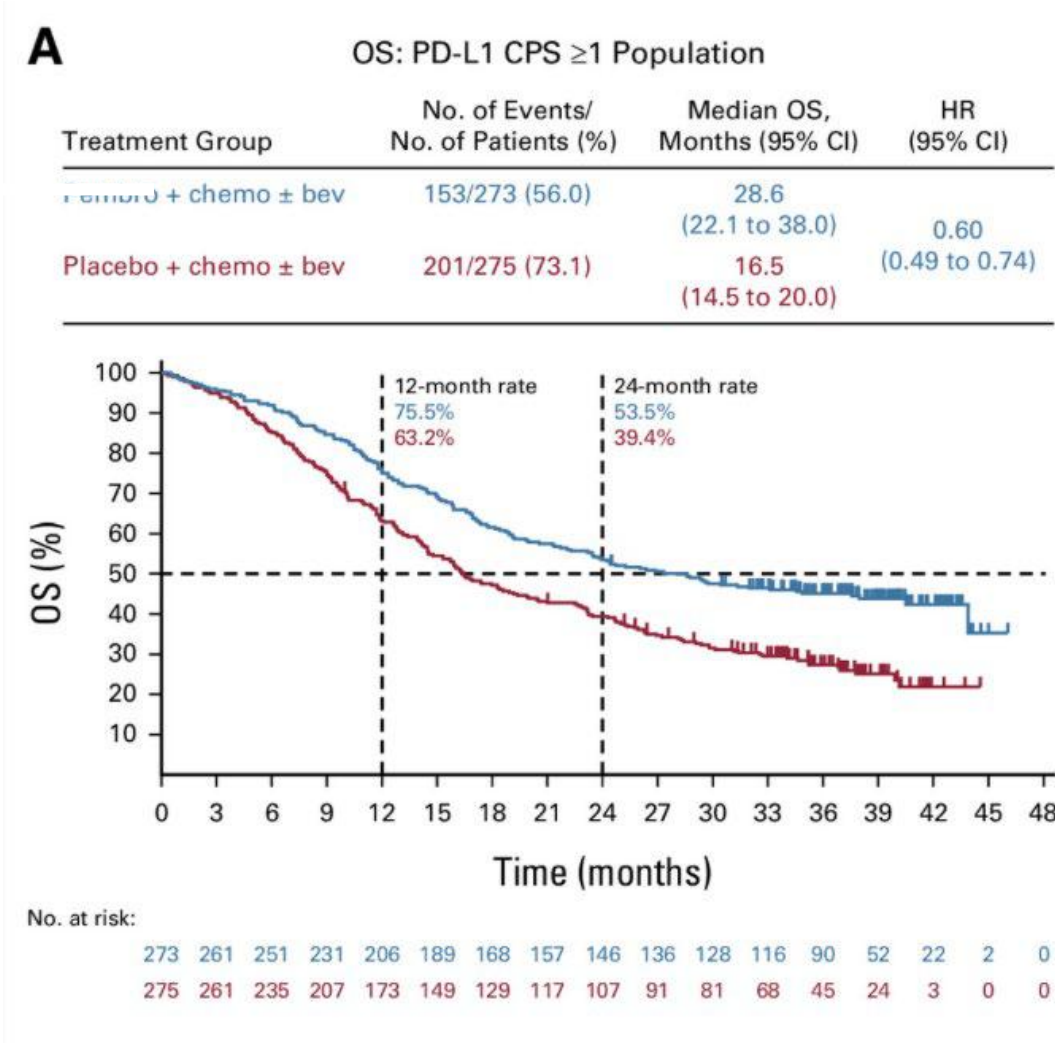
IMPLICAZIONI:

- Obbligo di **profilazione MMR/MSI** per il corretto inquadramento terapeutico
- Spostamento di farmaci ad **alto costo** da linee tardive a linee precoci
- Contributo ai **PDTA ginecologici** per definire i flussi pazienti e l'uso dei day-hospital

Carcinoma della cervice uterina: immunoterapia

Pembrolizumab + chemioterapia ± bevacizumab (KEYNOTE-826) → miglioramento significativo di sopravvivenza in tumori PD-L1+

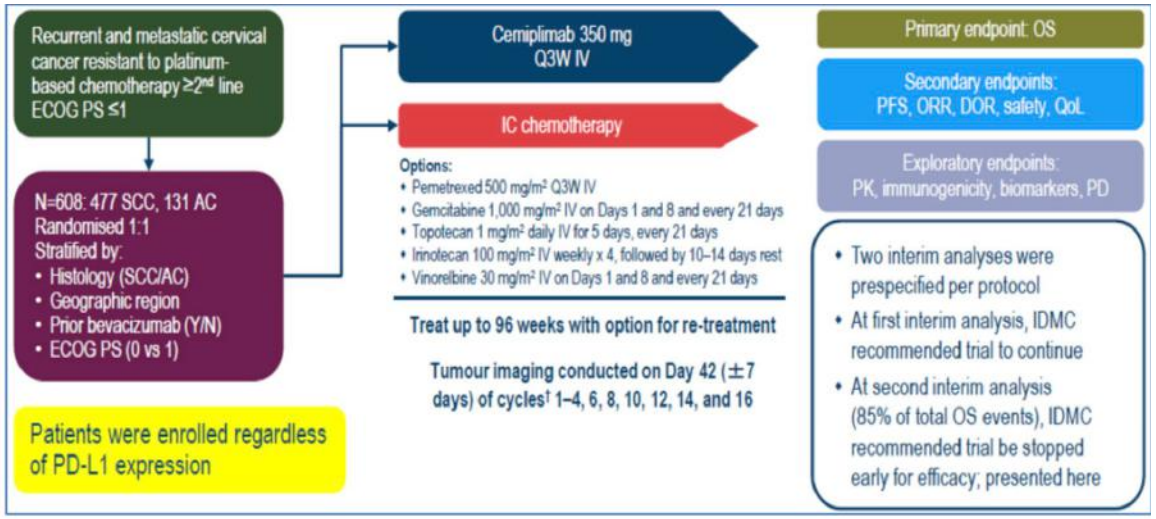


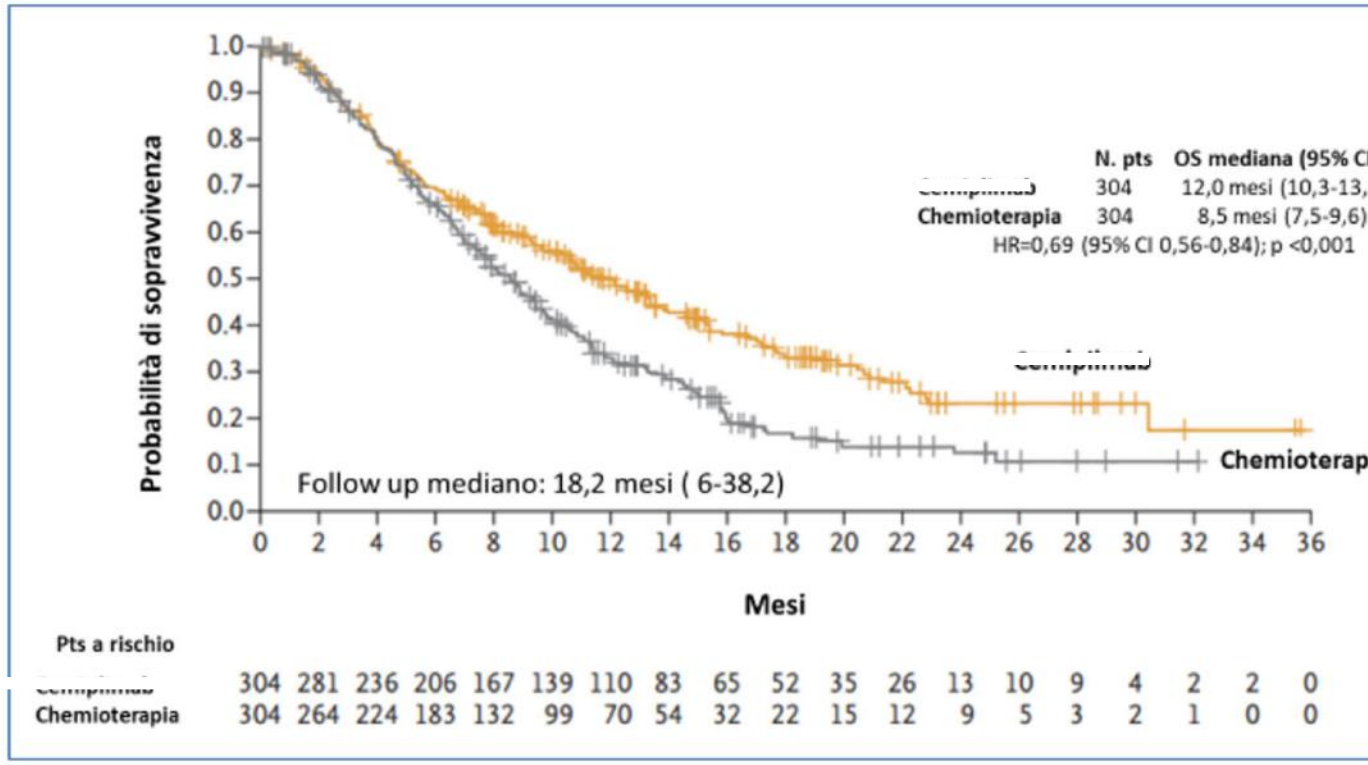


Monk B et al J Clin Oncol 2023

Carcinoma della cervice uterina: immunoterapia

Cemiplimab vs chemioterapia in recidiva dopo platino → beneficio in OS mantenuto nelle analisi finali



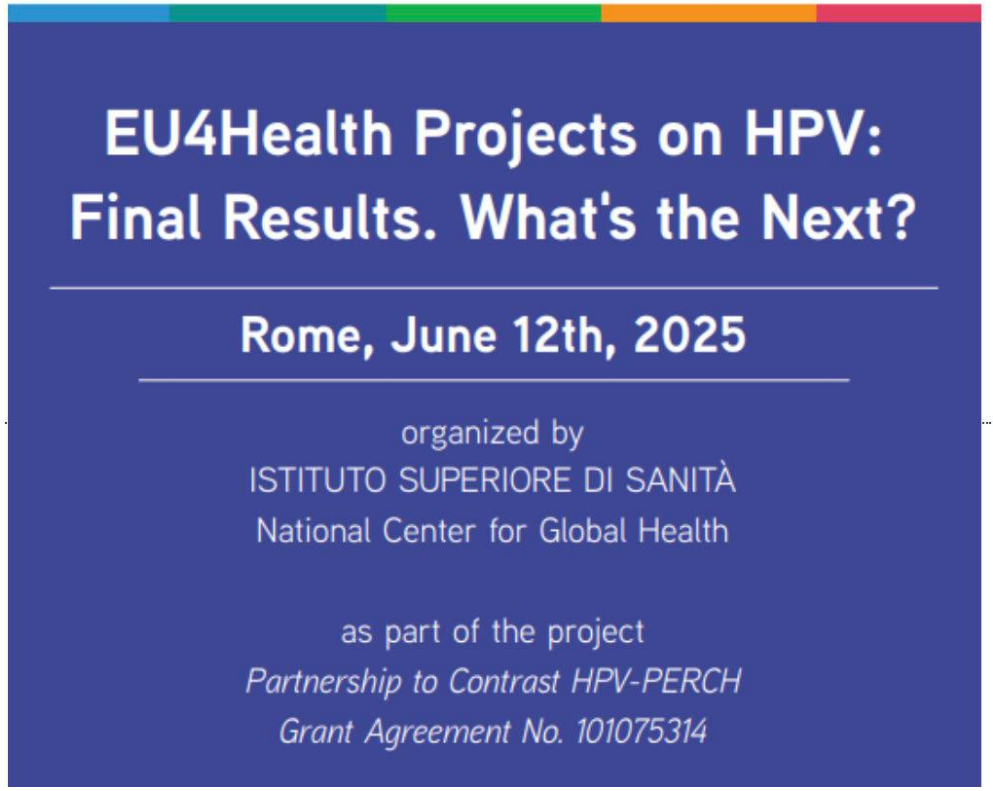


Implicazioni:

- Necessità di test **PD-L1**
- Aumento uso immunoterapici anche in contesti storicamente “chemioterapia-only”

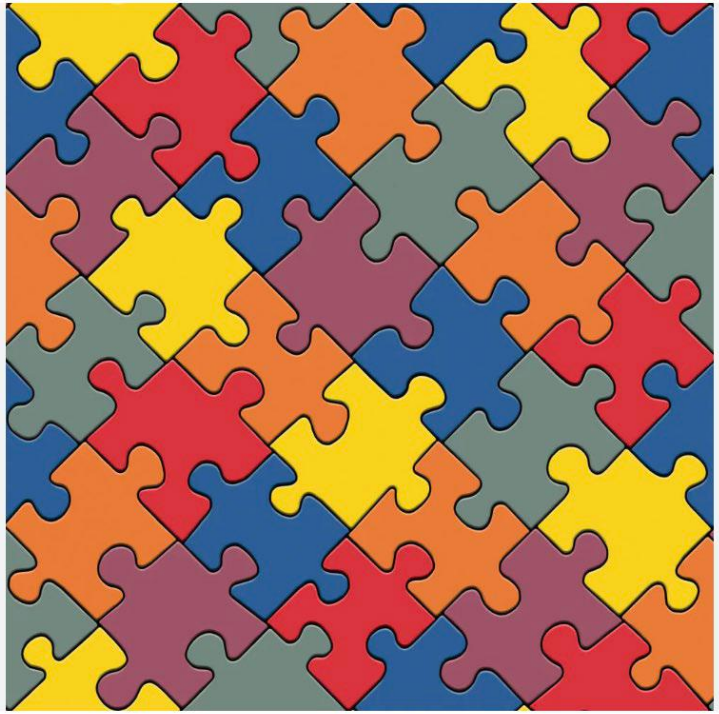
Carcinoma della cervice uterina: PRIMA dell'immunoterapia

- ✓ nelle fasi avanzate la prognosi resta severa MA è possibile **prevenire**!
- ✓ Obiettivo vaccinazione HPV dell'OMS: 90% fissato per il 2030
- ✓ Nel 2023 si attestavano al 36% tra le ragazze quindicenni e al 24% tra i ragazzi.
- ✓ Panorama europeo variegato: Norvegia, Danimarca, Portogallo e Regno Unito registrano le coperture più alte, comprese tra l'80% e il 90%, mentre alcuni Paesi dell'Est Europa si fermano al di sotto del 10%.
- ✓ In **Italia** la copertura vaccinale per l'HPV tra i dodicenni si attesta al 45% per le ragazze e al 39% per i ragazzi. Tra i quindicenni, la copertura sale rispettivamente al 70% per le femmine e al 58% per i maschi.



Patient Journey nei tumori femminili

- **Prevenzione e screening**
  - **Mammella** (mammografia), **cervice** (Pap test/HPV test), endometrio/ovaio: diagnosi spesso tardiva
- **Diagnosi istologica e staging**
- **Profilazione biomolecolare**
  - BRCA/HRD, HER2 (incl. HER2-low), MMR/MSI, PD-L1, altri
- **Scelta terapeutica**
  - Chemioterapia, targeted, immunoterapia, ADC, combinazioni
- **Follow-up e gestione tossicità/aderenza**
- **Raccolta dati real-world**
  - Registri, PRO, qualità di vita



About the ESMO-MCBS

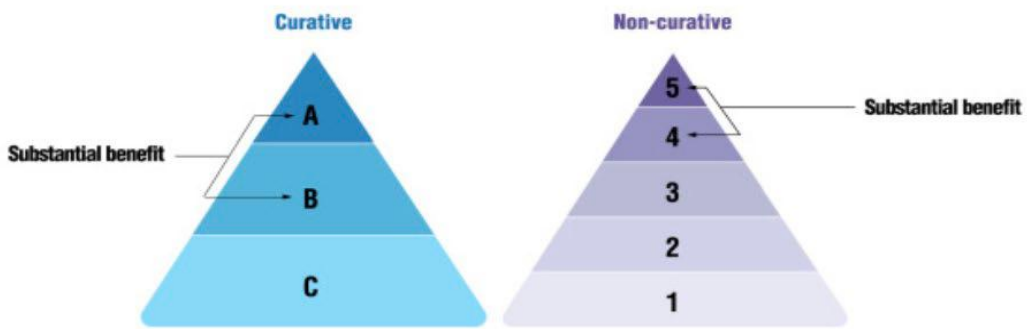
The ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) was developed to facilitate improved decision-making regarding the value of anti-cancer therapies, promote the accessibility and reduce iniquity of access to high value cancer treatments.

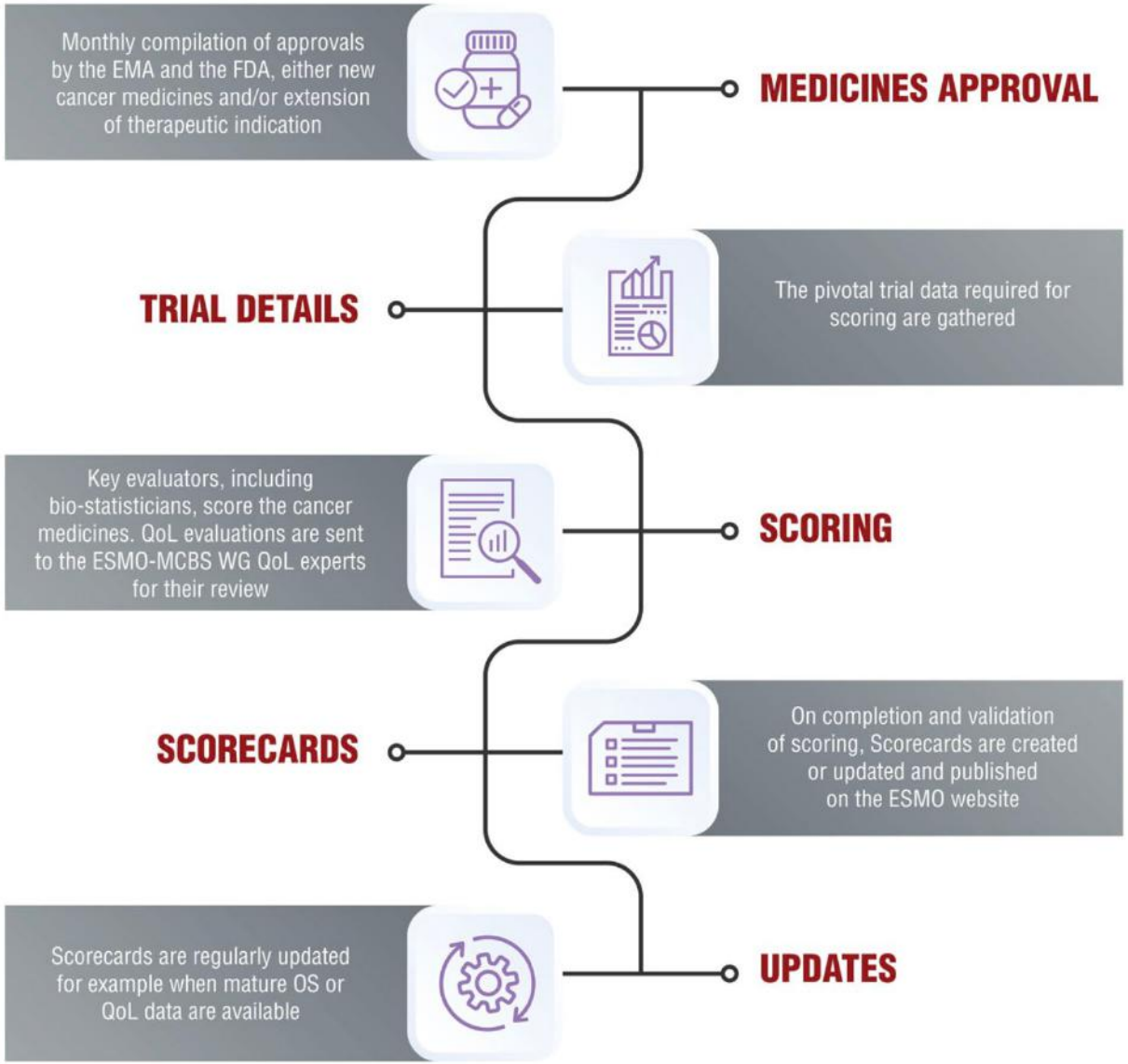
The ESMO-MCBS was developed to promote the scientific integrity of ESMO and of oncologists and in particular to:

- Reduce bias in data interpretation and analysis and enhance critical appraisal to the evidence
- Reduce hype
- Provide robust validation with strict adherence to standards for "accountability for reasonableness"
- Provide reliable and fair evaluation of benefit to assist in cancer planning, value-based priority-setting and impact-oriented resource allocation decisions

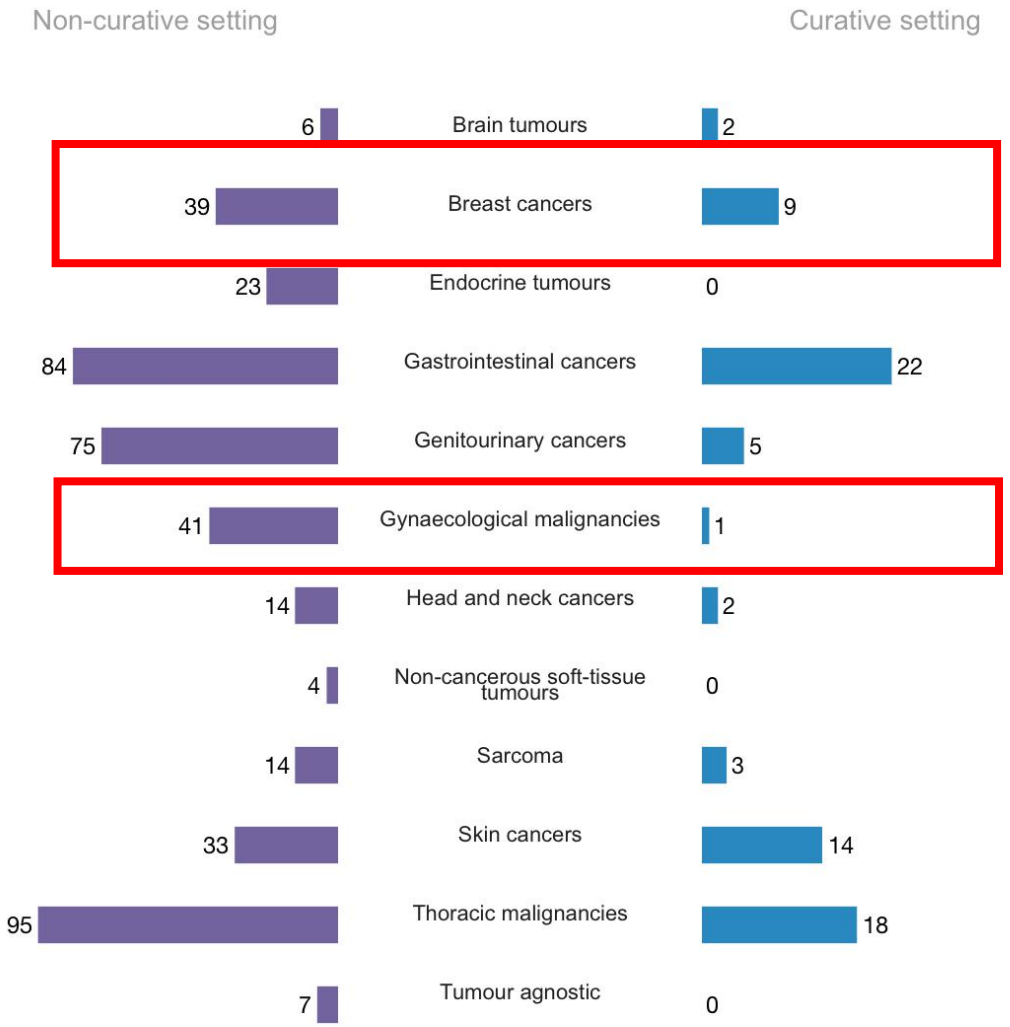
02. ESMO-MCBS scores

The highest possible grades of the ESMO-MCBS are A in the curative setting, and 5 for non-curative indications (for the primary endpoint OS). Grades of A and B in the curative setting and 5 and 4 in the non-curative setting indicate substantial clinical benefit. New therapies demonstrating substantial clinical benefit justify rapid consideration for reimbursement.





ESMO-MCBS Scores by tumour type



ESMO 50 YEARS

Search for Abstracts, Guidelines, Meetings

Sear

ESMO > ESMO-MCBS Scorecard

Pembrolizumab

ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18

A AT

Score

Pending data, score might change

Reference

Lorusso D, Xiang Y, Hasegawa K et al. [illegible] or placebo with chemoradiotherapy followed by pembrolizumab or placebo for newly diagnosed, high-risk, locally advanced cervical cancer (ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18): a randomised, double-blind, phase 3 clinical trial. Lancet. 2024; 403(10434):1341-1350.

Indication Details

Combined Agent(s)	Chemoradiotherapy (Cisplatin)
Control Arm	Placebo + ChT(Cisplatin)
EMA Therapeutic Indication	Pembrolizumab, in combination brachytherapy), is indicated for cancer in adults who have not re
FDA Therapeutic	Pembrolizumab with chemoradi

Outcome Data

PFS Control	2-year 57%. Median NR
PFS Gain	2-year gain 11%. Median NR.
PFS HR	0.70 (0.55 - 0.89) p-value met the interim threshold
OS Control	2-year 81%. Median NR
OS Gain	2-year gain 6%. Median NR
OS HR	0.73 (0.49 - 1.07), (NS at this interim at 43% information fraction)

Annotation

Acute Toxicity	>2% AEs related deaths and premature discontinuation due to AEs in >10% of patients (15% in pembrolizumab ChRT group)

Score

Preliminary curative score	A
Curative score	A AT
Comment	Treatment with potential curative intent.

Take home messages: innovazione vs sostenibilità?

- ✓ I tumori femminili rappresentano una **quota importante e crescente** del carico oncologico italiano.

- ✓ Le nuove terapie hanno migliorato **sopravvivenza e qualità di vita**, ma con **costi elevati** e percorsi complessi.

COSA POSSIAMO FARE?

- ✓ Favorire **appropriatezza prescrittiva** (aderenza alle indicazioni rimborsate, durata ottimale dei trattamenti)
- ✓ Valorizzare **biosimilari** e strategie di de-escalation ove supportate da evidenze
- ✓ Sostenere processi di **Health Technology Assessment (HTA)** e negoziazione (risk-sharing, MEA)
- ✓ Registri, PDTA condivisi e gestione integrata dei dati sono strumenti chiave per **programmare le risorse**

OBIETTIVO COMUNE: garantire **accesso equo e tempestivo** ai farmaci innovativi senza compromettere la tenuta del SSN