

# TERAPIE ONCOLOGICHE

---

Percorso di “Benessere, Make-up ed Inestetismi da Terapia”  
Corso di aggiornamento online

**D.ssa Ida Minchella**



# ARGOMENTI DI OGGI

- IMMUNONCOLOGIA
- TERAPIA GENICA : CAR-T
- TERAPIE ANTI HER-2
- INIBITORI DI BRAF
- STUDI CLINICI



# IMMUNONCOLOGIA

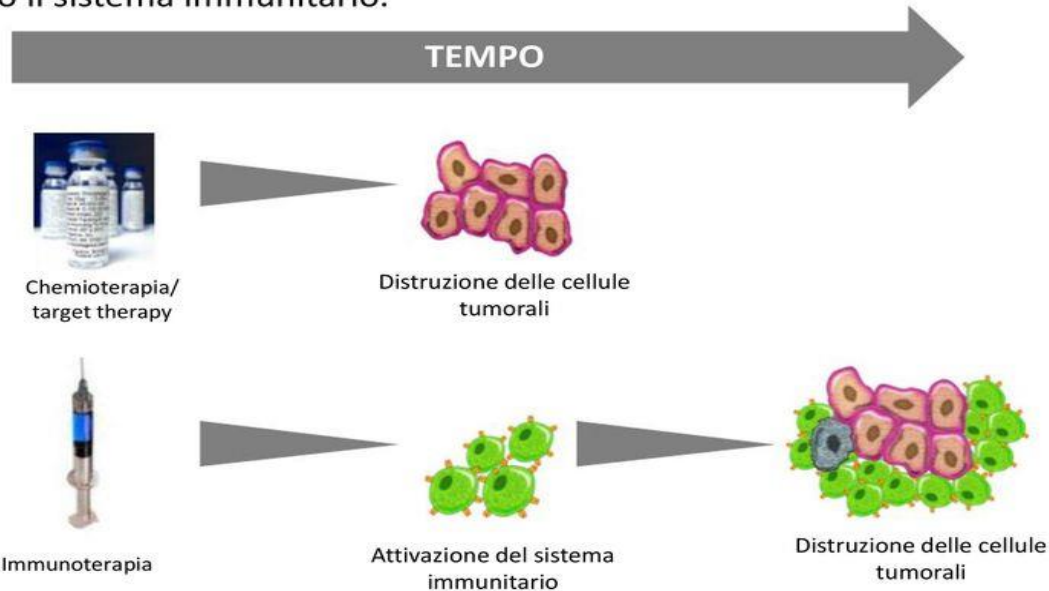
- L'immunoncologia, ovvero l'immunoterapia applicata al trattamento dei tumori, è una nuova arma che si affianca a quelle tradizionali come la chemioterapia, terapia ormonale, terapia con farmaci a bersaglio molecolare e radioterapia nella lotta contro il cancro.
- L'immunoncologia si differenzia dalle altre cure oncologiche perché non agisce direttamente sul tumore, ma sui meccanismi di difesa messi in atto dal sistema immunitario contro il tumore, aggredendolo pertanto in modo “indiretto”.



# IMMUNONCOLOGIA

L'immunoterapia agisce in modo diverso dalle altre terapie farmacologiche

- L'immunoterapia genera risultati più tardivi, rispetto a una chemioterapia o a una *target therapy*, poiché non colpisce direttamente le cellule tumorali, ma agisce indirettamente attivando il sistema immunitario.



# IMMUNONCOLOGIA

- L'immunoncologia utilizza farmaci che esplicano la loro funzione **attivando** il sistema immunitario dei pazienti oncologici e **stimolandolo** ad agire contro le cellule tumorali
- Un sistema immunitario perfettamente funzionante (“competente”) dovrebbe essere in grado di **riconoscere** le cellule tumorali in quanto “diverse” rispetto alle cellule normali, e quindi di **scatenare** una risposta contro il tumore con meccanismi simili a quelli con i quali difende il nostro organismo dall'aggressione esterna di virus o batteri.



# IMMUNONCOLOGIA

- Purtroppo, le cellule tumorali nel tempo possono acquisire la capacità di sfuggire alla “**sorveglianza**” da parte del sistema immunitario in vari modi, in particolare:
  - producendo sostanze e/o attivando meccanismi che antagonizzano il sistema immunitario;
  - alterando i sistemi di presentazione degli antigeni situati sulla cellula tumorale.
- Tutto ciò determina uno stato di “**inerzia**”, ovvero di mancata reazione (“tolleranza”) del sistema immunitario nei confronti del tumore, che può quindi crescere senza ostacoli.



# IMMUNONCOLOGIA

Esistono due tipi di immunoterapia :

- PASSIVA
- ATTIVA

a seconda della modalità con cui viene stimolata una risposta immunitaria anti-tumorale.



# IMMUNOTERAPIA PASSIVA

- Comprende farmaci o modalità terapeutiche con un'attività anti-tumorale propria, che viene quindi “fornita” al paziente al momento della somministrazione e sono :
- Farmaci sotto forma di **anticorpo monoclonale** che agiscono contro uno specifico bersaglio espresso dalla cellula tumorale che viene così bloccata nella sua crescita. Questi farmaci vengono spesso somministrati insieme alla chemioterapia.
- Infusione di **linfociti T** modificati in laboratorio in modo da essere capaci di riconoscere e distruggere selettivamente le cellule tumorali.
- Infusione di **virus oncolitici** che agiscono infettando in maniera specifica le cellule tumorali e determinandone la morte.





# IMMUNOTERAPIA ATTIVA

Comprende invece i vaccini ed i farmaci inibitori di alcune molecole di superficie cellulare implicate nell'inibizione del sistema immunitario (ad esempio CTLA-4, PD-1, PDL-1).

Mentre nel caso dell'immunoterapia passiva è il farmaco ad essere direttamente in grado di distruggere la cellula tumorale, nel caso dell'immunoterapia attiva il farmaco stimola la risposta immunitaria del paziente nei confronti del tumore, agendo quindi indirettamente.

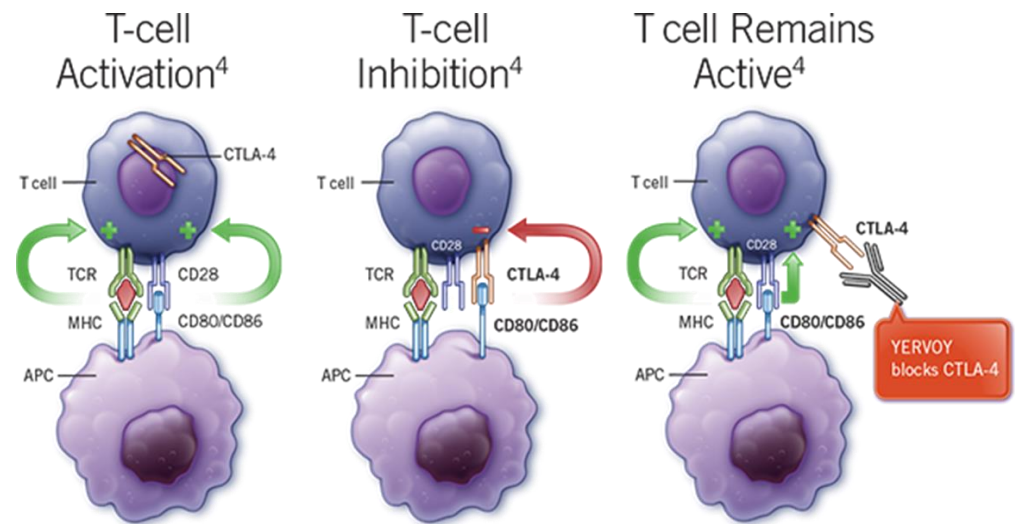
In questo corso si parlerà di immunoterapia attiva e precisamente dei **farmaci anti-CLT4 e anti-PD-1**.



# IPIILIMUMAB (YERVOI®)

## meccanismo d'azione

- è un anticorpo monoclonale anti-CTLA-4, che attiva il sistema immunitario stimolando la proliferazione delle cellule-T, le quali esercitano una risposta immune più attiva contro le cellule tumorali.
- **Come funziona:** blocca l'attività della molecola CTLA-4, che regola, in condizioni normali, le cellule T del sistema immunitario. Bloccando tale proteina permette alle cellule T di attivarsi e proliferare così da attaccare le cellule tumorali.



# IPILIMUMAB (YERVOI®)

## Posologia e modalità di somministrazione

Viene somministrato in infusione endovenosa di 90 minuti alla dose di 3 mg/kg ogni 3 settimane per 4 dosi.



# IPIILIMUMAB (YERVOI®)

## Indicazioni

- E' utilizzato nel melanoma metastatico, nel carcinoma renale, nel tumore polmonare.
- La combinazione di ipilimumab e nivolumab è efficace nel trattamento del carcinoma renale avanzato o metastatico in prima linea, ovvero in pazienti non trattati precedentemente (Congresso Europeo di oncologia ESMO, 2017).
- Ipilimumab può dare risultati favorevoli anche nel carcinoma prostatico metastatico (Cabel et al. J ImmunoTherapy of cancer, 2017.).

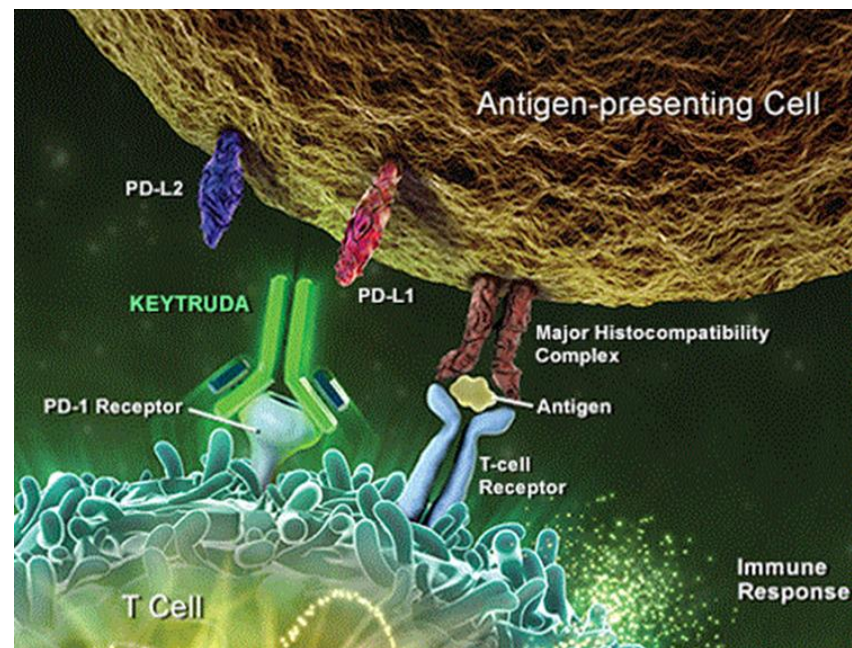


# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

## meccanismo d'azione

Agisce come immunomodulatore, **bloccando la proteina PD-1** (Programmed cell death 1), un recettore co-inibitorio espresso dai linfociti T attivati, necessario per eludere la sorveglianza immunitaria.

Il blocco di tale proteina potrebbe superare la resistenza immunitaria e mediare la regressione del tumore.



# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

## Posologia e modalità di somministrazione

Viene somministrato per via endovenosa . La dose suggerita è di 2 mg/kg in infusione venosa della durata di 30 minuti, ogni 3 settimane



# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

## Indicazioni

- In monoterapia nel melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) nei pazienti adulti.
- In monoterapia nel trattamento adiuvante di pazienti adulti con melanoma al III Stadio e con coinvolgimento dei linfonodi che sono stati sottoposti a resezione completa
- In monoterapia nel trattamento di prima linea del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con tumour proportion score (TPS)  $\geq 50$  % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.



# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

## Indicazioni

- In associazione a pemetrexed e chemioterapia contenente platino nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico non squamoso negli adulti il cui tumore non è positivo per mutazioni di EGFR o per ALK.
- In associazione a carboplatino e paclitaxel o nab-paclitaxel nel trattamento di prima linea del NSCLC metastatico squamoso negli adulti.
- In monoterapia nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS  $\geq 1\%$  e che hanno ricevuto almeno un precedente trattamento chemioterapico. I pazienti con tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK devono anche avere ricevuto una terapia mirata prima di ricevere KEYTRUDA.





# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

## Indicazioni

- In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin classico (cHL) recidivato o refrattario che abbiano fallito il trattamento con trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) e brentuximab vedotin (BV), o che non siano eleggibili al trapianto e abbiano fallito il trattamento con BV.
- In monoterapia nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che hanno ricevuto una precedente chemioterapia contenente platino
- In monoterapia nel trattamento del carcinoma uroteliale localmente avanzato o metastatico negli adulti che non sono eleggibili alla chemioterapia contenente cisplatino e il cui tumore esprime PD-L1 con un combined positive score (CPS)  $\geq 10$



# PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA®)

## Indicazioni

- In monoterapia o in associazione a chemioterapia contenente platino e 5-fluorouracile (5-FU) nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC), metastatico o ricorrente non resecabile, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un CPS  $\geq 1$ .
- In monoterapia nel trattamento del HNSCC, ricorrente o metastatico, negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con un TPS  $\geq 50\%$  e in progressione durante o dopo la chemioterapia contenente platino (vedere paragrafo 5.1). KEYTRUDA, in associazione ad axitinib, è indicato nel trattamento di prima linea del carcinoma a cellule renali (RCC) avanzato negli adulti



# NIVOLUMAB (OPDIVO ®) meccanismo d'azione

Agisce come immunomodulatore, **bloccando la proteina PD-1** (Programmed cell death 1), un recettore co-inibitorio espresso dai linfociti T attivati, necessario per eludere la sorveglianza immunitaria. Il blocco di tale proteina potrebbe superare la resistenza immunitaria e mediare la regressione del tumore.

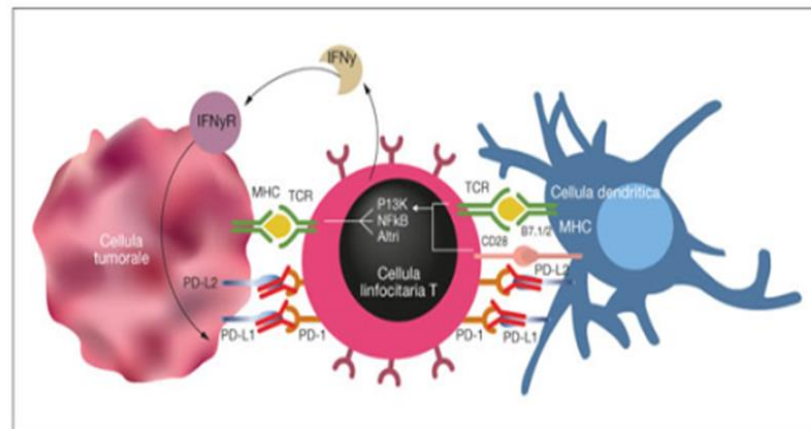


Figura 2. Meccanismo d'azione di nivolumab: il farmaco si comporta come un antagonista competitivo per PD-L, legandosi quindi al PD-1 e occupandone il sito di legame<sup>®</sup>.



# NIVOLUMAB (OPDIVO ®)

## Posologia e modalità di somministrazione

- Viene somministrato per via endovenosa
- La dose raccomandata è di 3 mg/kg somministrati per via endovenosa in un periodo di 60 minuti ogni 2 settimane.



# NIVOLUMAB (OPDIVO ®)

## Indicazioni

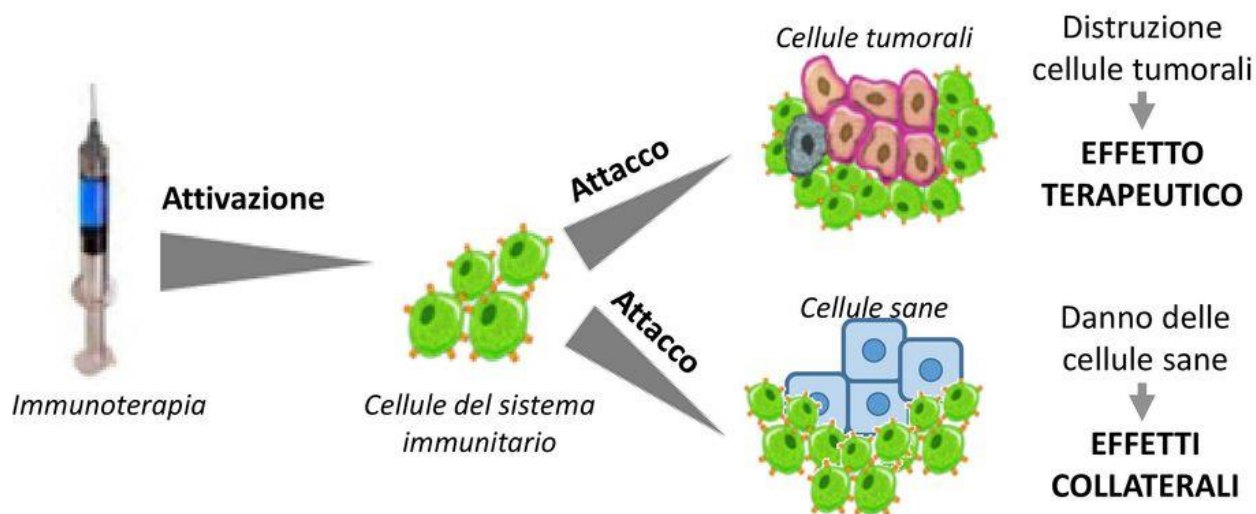
- Trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico)
- Trattamento del tumore squamoso non a piccole cellule dei polmoni (NSCLC) localmente avanzato o metastatico
- Trattamento del carcinoma renale avanzato



# EFFETTI COLLATERALI

L'immunoterapia ha effetti collaterali diversi dalle altre terapie farmacologiche

- L'immunoterapia poiché agisce stimolando il sistema immunitario a lavorare di più può causare effetti collaterali dovuti all'azione del sistema immunitario sui tessuti sani.



- In ogni modo gli effetti collaterali dell'immunoterapia risultano gestibili se messi a confronto con quelli di altre terapie antitumorali.



# EFFETTI COLLATERALI

- Molti dei possibili effetti collaterali dei nuovi farmaci immunoterapici sono strettamente associati al loro specifico meccanismo di azione.
- Infatti, la stimolazione del sistema immunitario, che sfruttiamo per combattere il tumore, può innescare anche processi indesiderati di **reazione autoimmune**.
- Nella maggior parte dei casi, la tossicità di questi farmaci è lieve o moderata, sebbene si possano verificare anche reazioni indesiderate più gravi.



# EFFETTI COLLATERALI

- Dal momento che alcuni di questi effetti collaterali possono presentarsi in maniera subdola, solo un continuo e stretto rapporto tra il paziente ed il proprio medico di riferimento può permettere una diagnosi precoce, e quindi un trattamento tempestivo di queste tossicità.
- Inoltre, proprio per il particolare meccanismo alla base della reazione autoimmune, può capitare che questi effetti collaterali si verifichino anche quando il trattamento è stato già interrotto, per cui è fondamentale riferire sempre al medico eventuali nuovi sintomi, anche se questi dovessero comparire dopo la fine della immunoterapia.

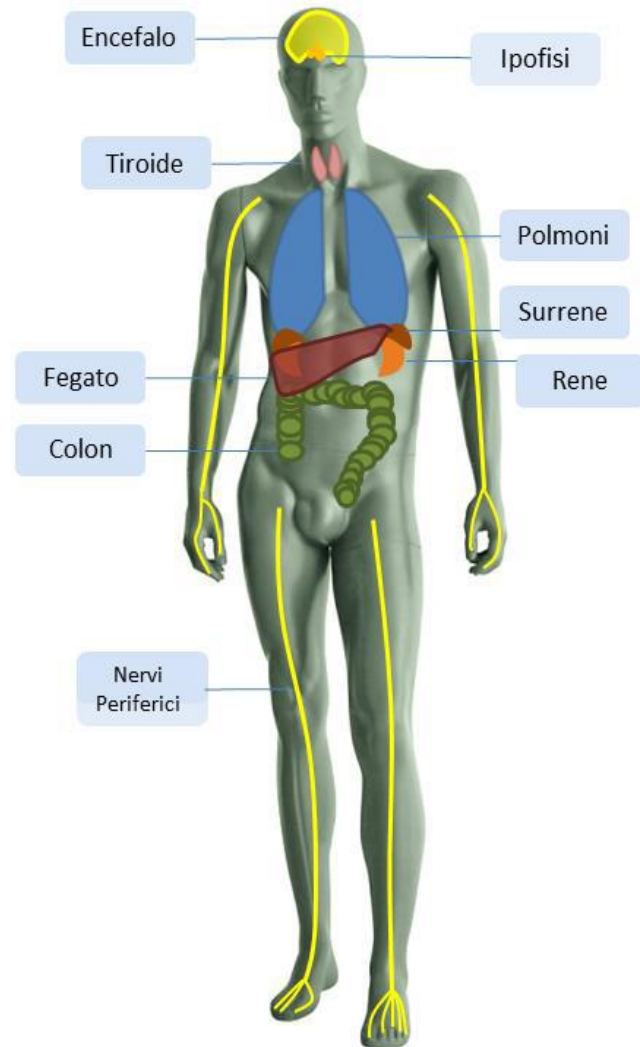




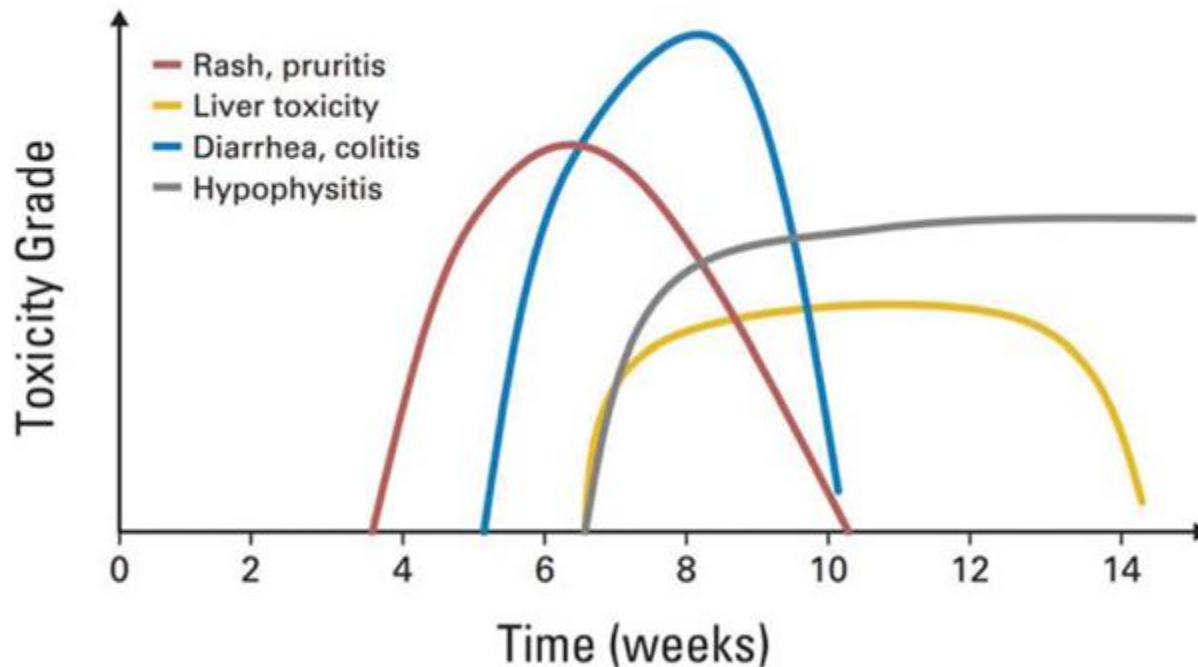
# EFFETTI COLLATERALI

**Organi potenzialmente interessati da reazione autoimmune in corso di immunoterapia:**

- Encefalo
- Ipofisi
- Tiroide
- Polmoni
- Surrene
- Rene
- Fegato
- Colon
- Nervi periferici



# Comparsa nel tempo ed intensità degli eventi avversi dall'inizio della terapia



# EFFETTI COLLATERALI NON LEGATI A REAZIONE AUTOIMMUNE



# TOSSICITA' COSTITUZIONALI

- sono effetti collaterali generalizzati che interessano tutto l'organismo e non rientrano nelle reazioni autoimmuni.
- Essi sono costituiti prevalentemente dalla cosiddetta “**fatigue**” (“debolezza”), caratterizzata da una sensazione persistente di stanchezza e facile affaticabilità, anche per sforzi fisici lievi, oltrechè da **dolori diffusi ai muscoli e alle articolazioni** (5% circa dei pazienti trattati) e dalla **riduzione dell'appetito**.



# EFFETTI COLLATERALI LEGATI A REAZIONE AUTOIMMUNE



# TOSSICITA' CUTANEA

- il prurito è riportato dal 47-68% dei pazienti che assumono ipilimumab.
- Il prurito può svilupparsi sulla cute apparentemente sana, oppure può essere accompagnato da un'eruzione cutanea (ovvero un cambiamento del colore e dell'aspetto della pelle).
- Tali sintomi si presentano solitamente nelle prime 3-6 settimane dall'inizio del trattamento, e nella maggior parte dei casi sono di lieve entità.



# TOSSICITA' CUTANEA

- In alcuni casi può verificarsi una perdita del normale colore della cute e la comparsa di macchie bianche (cosiddetta “vitiligine”).
- Anche i farmaci inibitori di PD-1 come il nivolumab possono provocare tale tossicità in una percentuale compresa tra il 30 ed il 50% dei pazienti trattati.



# TOSSICITA' CUTANEA

## CLASSIFICAZIONE SECONDO NCI-CTCAE 5.0

EVENTO	G1	G2	G3	G4
<b>RUSH MACULO-PAPULARE</b>	MACULE/PAPULE CHE RICOPRONO < DEL 10% DELLA SUPERFICIE CORPOREA CON O SENZA SINTOMI ( ES. PRURITO , BRUCIORE , SENSO DI TENSIONE )	MACULE/PAPULE CHE RICOPRONO 10-30% DELLA SUPERFICIE CORPOREA CON O SENZA SINTOMI SINTOMI ( ES. PRURITO , BRUCIORE , SENSO DI TENSIONE) LIMITAZIONE DELLE ADL STRUMENTALI	MACULE/PAPULE CHE RICOPRONO > 30% DELLA SUPERFICIE CORPOREA CON O SENZA SINTOMI SINTOMI ( ES. PRURITO , BRUCIORE , SENSO DI TENSIONE) LIMITAZIONE DELLE ADL PRIMARIE	
<b>PRURITO</b>	LIEVE O LOCALIZZATO, INDICATA TERAPIA TOPICA	INTENSO O DIFFUSO ; INTERMITTENTE ; LESIONI DA GRATTAMENTO ; INDICATA TERAPIA ORALE ( EDEMA, FORMAZIONE DI PAPULE, ESCORIAZIONI, LICHENIFICAZIONE , CROSTE ) , LIMITAZIONE DELLE ADL STRUMENTALI	INTENSO O DIFFUSO; COSTANTE ; LIMITAZIONE DELLE ADL PRIMARIE O DEL SONNO ; INDICATA TERAPIA CON CORTICOSTEROIDI ORALI O IMMUNOSOPPRESSIVA	
<b>NECROLISI EPIDERMICA TOSSICA /SINDROME DI STEVEN JOHNSON</b>	-	-	DESQUAMAZIONE DELLA CUTE CHE COINVOLGE < 10% DELLA SUPERFICIE CUTANEA CON SEGNI ASSOCIATI (ERITEMA, PORPORA , DISTACCO DELL'EPIDERMIDE E DELLE MEMBRANE MUCOSE	DESQUAMAZIONE DELLA CUTE CHE COINVOLGE < 10% DELLA SUPERFICIE CUTANEA CON SEGNI ASSOCIATI (ERITEMA, PORPORA , DISTACCO DELL'EPIDERMIDE E DELLE MEMBRANE MUCOSE





# IPIILIMUMAB (YERVOY®)

## tossicità cutanea

L'evento avverso cutaneo più frequente è la comparsa di un **rash maculo-papulare** spesso pruriginoso, che però in genere non richiede la sospensione o il rinvio della somministrazione del farmaco.



# IPIILIMUMAB (YERVOY®) rash maculo-papulare



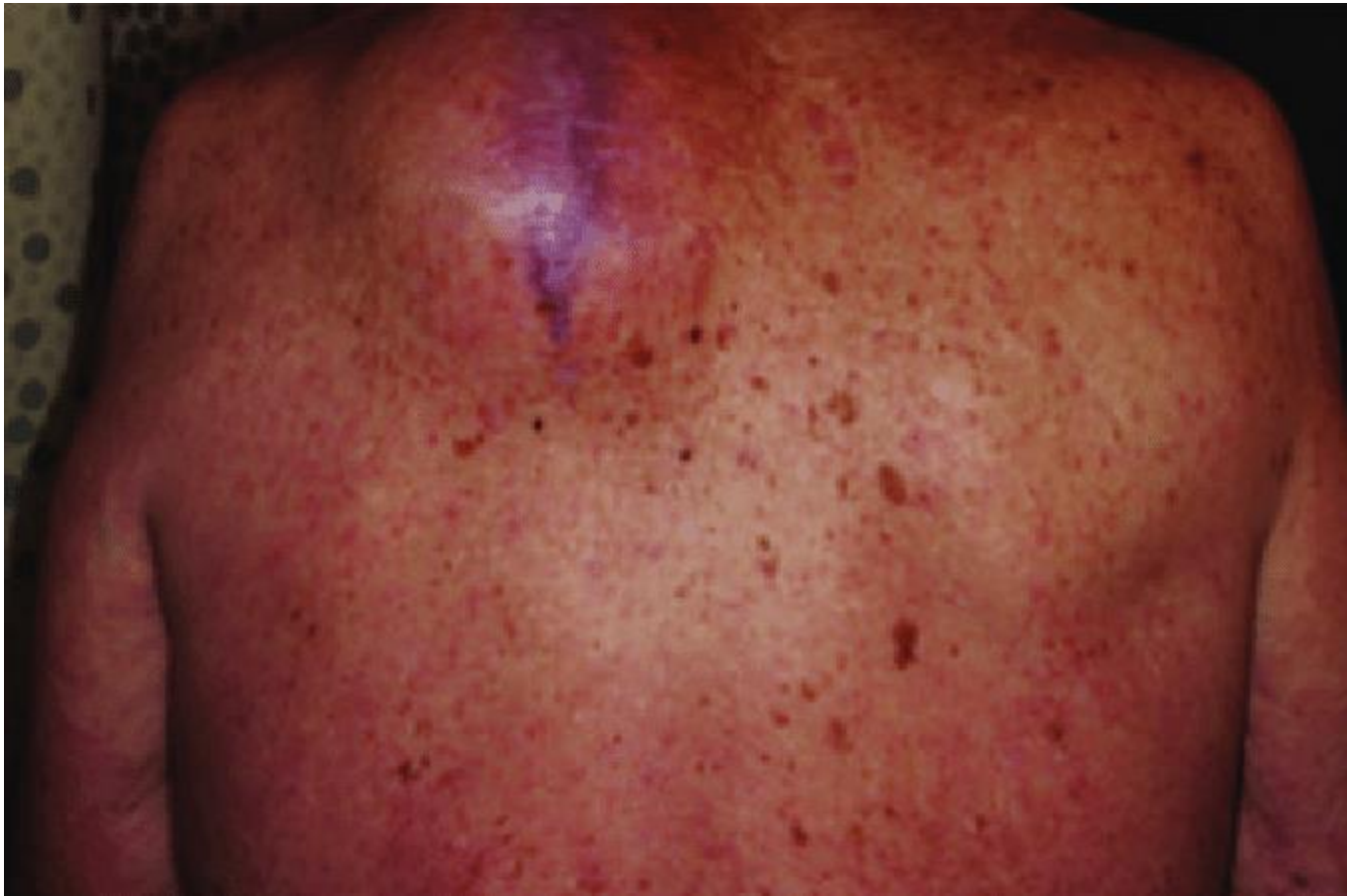
# IPIILIMUMAB (YERVOY®) rash maculo-papulare



# IPIILIMUMAB (YERVOY®) rash maculo-papulare



# IPIILIMUMAB (YERVOY®) rash maculo-papulare





# IPIILIMUMAB (YERVOY®) rash maculo-papulare



# RASH MACULO-PAPULARE



In corso di terapia di combinazione **con Ipilimumab e Nivolumab**



# IPIILIMUMAB (YERVOY®) RASH





# IPIILIMUMAB (YERVOY®) VITILIGO



# IPIILIMUMAB (YERVOY®) VITILIGO



# IPIILIMUMAB (YERVOY®) VITILIGO



# IPIILIMUMAB (YERVOY®) VITILIGO



# IPIILIMUMAB (YERVOY®) VITILIGO





# NIVOLUMAB (OPDIVO ®) LICHEN PLANUS PEMFIGOIDE



# NIVOLUMAB (OPDIVO ®) LICHEN PLANUS



# RASH MACULO-PAPULARE



Grade 3 maculopapular rash, predominantly on photoexposed areas





# RASH MACULO-PAPULARE



**Figura 1** Maculopapular rash in a patient who received treatment with ipilimumab and nivolumab.

**Figure 2.** Maculopapular rash in a patient who received treatment with pembrolizumab.



# SINDROME DI STEVEN JOHNSON



© Harvey Hook/HotSpot Media



® APEO tutti i diritti riservati – ogni riproduzione vietata

# TRATTAMENTO TOSSICITA' CUTANEA DA FARMACI IMMUNOTERAPICI

- Può essere utile l'impiego di steroidi topici (ad esempio creme a base di beclometasone 0,1%) o a base di urea, in combinazione con antistaminici per via orale se è presente il prurito.
- In caso di reazioni di grado 3, è necessario avviare una terapia con steroidi per os per 4 settimane, iniziando con 1 mg/kg di prednisone al giorno ed il farmaco deve essere sospeso temporaneamente.
- La sospensione deve essere, invece, definitiva per le tossicità di grado 4, per le quali il trattamento con steroidi orali prevede di iniziare con un dose giornaliera di prednisone di 1-2 mg/kg
- La risoluzione degli eventi avversi cutanei avviene, in genere, dopo 4-8 settimane dall'insorgenza.



# TOSSICITA' GASTROINTESTINALE

- i disturbi gastrointestinali interessano circa il 40% dei pazienti trattati con ipilimumab e, in minor misura (16%), pazienti trattati con nivolumab.
- I disturbi dell'apparato digerente insorgono solitamente dopo circa 5-7 settimane di terapia, e sono caratterizzati da diarrea e/o dolori addominali.
- In alcuni casi può verificarsi la perdita di sangue con le feci e può comparire febbre.
- Sono stati descritti casi gravi di colite (ovvero infiammazione del colon) in corso di terapia con ipilimumab.



# TOSSICITA' EPATICA E PANCREATICA

- Meno comuni sono le tossicità a carico di fegato o pancreas, caratterizzate solitamente dall'alterazione di alcuni esami di laboratorio (incremento di alcuni enzimi epatici che può essere misurato nel sangue come espressione di danno a carico del fegato), ma che spesso non portano a problematiche rilevanti dal punto di vista clinico.
- Molto raramente si verifica una epatite autoimmune, vale a dire un'inflammazione acuta del fegato scatenata dalla reazione del sistema immunitario contro le cellule "sane" del fegato.



# TOSSICITA' DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE

- Una tossicità delle ghiandole endocrine del nostro corpo deputate alla produzione di ormoni di vario tipo si verifica nel 5- 10% dei pazienti trattati con i nuovi farmaci immunoterapici.
- L'**ipotiroidismo** (ossia una ridotta attività della ghiandola tiroide, localizzata anteriormente nel collo) è relativamente frequente: quando si verifica, è caratterizzato da stanchezza, scarso appetito, depressione.
- La diagnosi viene effettuata tramite il dosaggio degli ormoni tiroidei con un semplice prelievo di sangue, e il medico in alcuni casi deve prescrivere un trattamento ormonale “sostitutivo” (ovvero far assumere al paziente, sotto forma di farmaci, gli ormoni che la tiroide non sta producendo a sufficienza).



# TOSSICITA' DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE

- È talora possibile anche il verificarsi di **ipertiroidismo**, ossia un incremento del rilascio nel sangue di ormoni tiroidei da parte della tiroide.
- Tale incremento è spesso transitorio e viene seguito poi da ipotiroidismo.
- I sintomi tipici dell'eccesso di ormoni tiroidei comprendono sudorazione, agitazione, palpitazioni cardiache (cosiddetto "cardiopalmo"), fame, sensazione di calore.
- Può essere necessario, in casi selezionati, somministrare alcuni farmaci (beta-bloccanti) in grado di ridurre la stimolazione del cuore da parte degli ormoni tiroidei in eccesso.





# TOSSICITA' DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE

- Più raro è un danno a carico dell'**ipofisi**, ghiandola situata all'interno del cervello che “controlla” numerosi ormoni in tutto l'organismo. Un'inflammatione di questo organo (“ipofisite”) può causare una ridotta produzione di uno o più ormoni prodotti dall'ipofisi (detto “**ipopituitarismo**”)
- quindi può venir meno lo stimolo alla produzione ormonale da parte di altre ghiandole come la tiroide, i surreni (due ghiandole presenti al di sopra dei reni, che producono ormoni implicati nella regolazione la pressione arteriosa, i livelli di zucchero nel sangue e la funzionalità sessuale) o le gonadi (vale a dire le ovaie nelle donne e i testicoli nei maschi, ghiandole deputate alla produzione degli ormoni sessuali).





# TOSSICITA' DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE

- L'ipofisite si presenta spesso qualche tempo dopo l'inizio del trattamento, e con sintomi in alcuni casi generici, da non confondere con le tossicità costituzionali.
- La diagnosi si basa su dosaggi ormonali specifici e sull'esecuzione di una risonanza magnetica del cervello, che consente di visualizzare la forma e l'aspetto della ghiandola ipofisi.



# TOSSICITA' DELLE GHIANDOLE ENDOCRINE

- Abbastanza raro è il non funzionamento dei surreni (in termine tecnico **“ipocorticosurrenalismo primitivo”**) dovuto ad una reazione autoimmune contro le ghiandole surrenaliche con conseguente insufficiente produzione di ormoni surrenalici.
- Tale condizione è caratterizzata da forte stanchezza, riduzione della pressione arteriosa, modificazione dei livelli di sodio e potassio nel sangue, predisposizione alle infezioni e ridotta capacità di sopportare le situazioni di stress per l'organismo.



# TOSSICITA' A CARICO DELLE MUCOSE E DEGLI OCCHI

- circa il 5% dei pazienti trattati con l'immunoterapia riferisce la comparsa di secchezza della gola e, talvolta, riduzione della lacrimazione.
- Tali sintomi possono presentarsi in modo isolato, oppure essere dovuti ad una reazione autoimmune diretta contro le ghiandole salivari e/o lacrimali (cosiddetta "sindrome di Sjögren").
- Talvolta possono osservarsi patologie infiammatorie dell'occhio, delle palpebre, della congiuntiva.



# TOSSICITA' A CARICO DELLE MUCOSE E DEGLI OCCHI

- circa il 5% dei pazienti trattati con l'immunoterapia riferisce la comparsa di secchezza della gola e, talvolta, riduzione della lacrimazione.
- Tali sintomi possono presentarsi in modo isolato, oppure essere dovuti ad una reazione autoimmune diretta contro le ghiandole salivari e/o lacrimali (cosiddetta "sindrome di Sjögren").
- Talvolta possono osservarsi patologie infiammatorie dell'occhio, delle palpebre, della congiuntiva.



# TOSSICITA' POLMONARE

- circa il 3% dei pazienti trattati con nivolumab sviluppa una tossicità polmonare, tipicamente sotto forma di polmonite, anch'essa dipendente da un meccanismo auto-immunitario.
- I sintomi più precoci sono costituiti dalla tosse secca (vale a dire senza produzione di muco) e dalla progressiva mancanza di fiato (cosiddetta “dispnea”).
- Gli esami radiologici del torace e l'esecuzione delle prove di funzionalità respiratoria possono permettere una diagnosi tempestiva di tale complicanza, consentendo al medico di prescrivere la terapia più appropriata.



# TOSSICITA' RENALE

- si verifica in una percentuale molto bassa di pazienti (2%) e viene diagnosticata solo a causa dell'incremento del valore di creatinina nel sangue: spesso è infatti asintomatica.



# TOSSICITA' NEUROLOGICA

- E' un'evenienza rara, riportata in pazienti sottoposti a terapia con farmaci come l'ipilimumab.
- Può interessare i nervi "periferici" come quelli delle braccia o delle gambe (cosiddetta "neuropatia periferica"), che può colpire sia le fibre nervose responsabili della sensibilità (fibre sensitive) che quelle che permettono i movimenti muscolari volontari (fibre motorie).
- La diagnosi può richiedere l'esecuzione di accertamenti specifici quali l'elettromiografia.



# Come gestire tutti questi effetti collaterali?

- Sebbene molte delle tossicità immuno-mediate insorgono entro i primi quattro mesi di trattamento, bisogna considerare la possibilità che esse si verifichino in qualsiasi momento del trattamento, anche a distanza di tempo dalla sospensione dello stesso.
- Saper riconoscere precocemente i primi segnali di una tossicità immuno-correlata e gestirla di conseguenza, è di fondamentale importanza.
- Infatti, un intervento precoce nei confronti di eventuali effetti collaterali secondari a una immunoterapia si traduce generalmente in una riduzione della severità e della durata della tossicità stessa.
- È inoltre importante sottolineare come, in base al tipo di tossicità, solo all'interno di un team multi-disciplinare di specialisti d'organo (endocrinologo, gastroenterologo, dermatologo, pneumologo, ecc.) sia possibile ottenere una gestione ottimale di tali effetti collaterali.





# Come gestire tutti questi effetti collaterali?

- La gestione della tossicità immuno-correlata dipende fortemente dalla severità dell'evento avverso e dal tipo di organo interessato dalla tossicità (ad esempio tossicità a carico delle ghiandole endocrine, tossicità cutanea, gastrointestinale, ecc.).
- In generale, la riduzione del dosaggio del farmaco immunoterapico non ha alcun ruolo nella gestione di tali tossicità.
- Al contrario, una pronta sospensione del trattamento, insieme all'instaurazione di un'adeguata terapia immuno-soppressiva di tipo steroideo (ossia con farmaci cortisonici in grado di contrastare la reazione autoimmune) è importante nei casi di tossicità più impegnativa.
- Se la tossicità da immunoterapia si risolve, la terapia con cortisonici deve essere ridotta gradualmente nel tempo (generalmente in 3-6 settimane) in modo da evitare una riacutizzazione della tossicità.

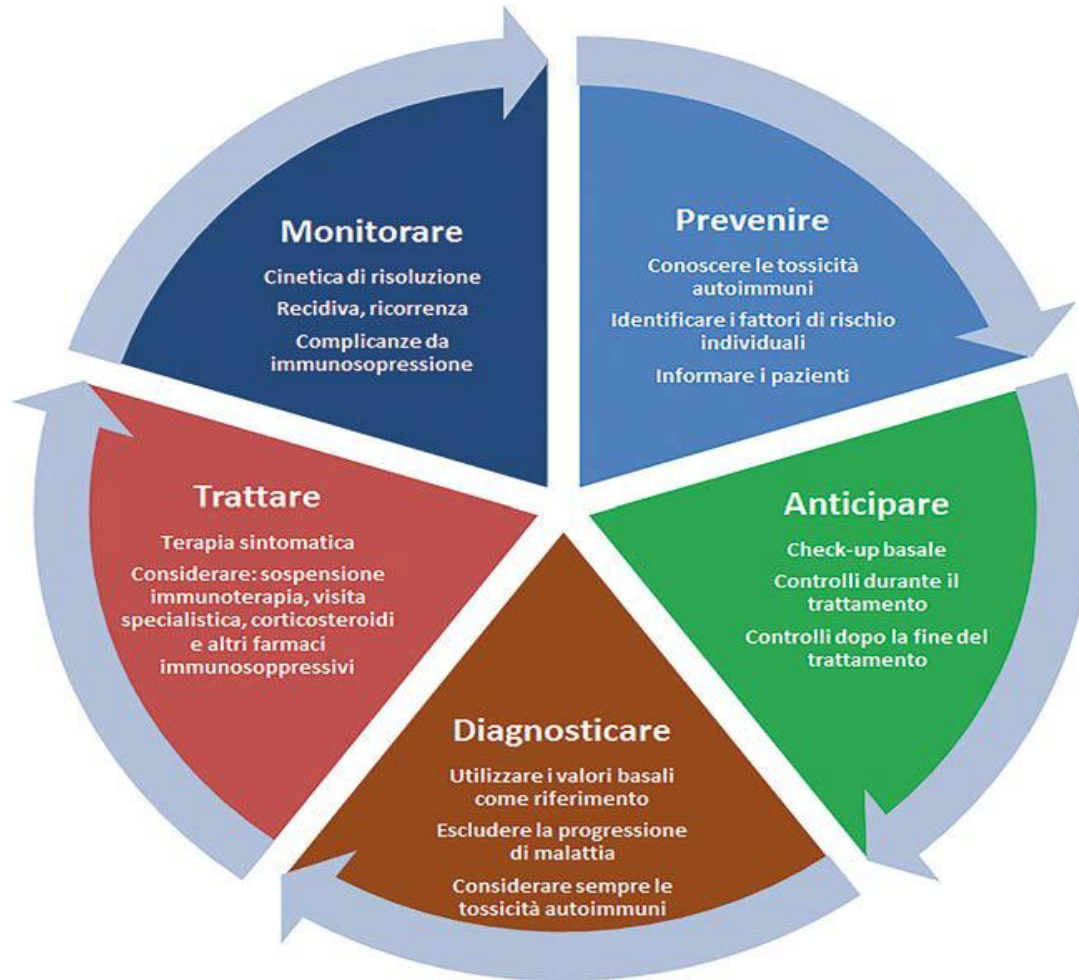


# Come gestire tutti questi effetti collaterali?

- Nel caso di terapie cortisoniche particolarmente durature, il medico potrebbe prescrivere una terapia antibiotica profilattica contro infezioni opportunistiche (cioè che possono verificarsi in seguito alla riduzione delle difese immunitarie secondaria alla terapia cortisonica).
- Nel caso di una tossicità da farmaci immunoterapici, la ripresa del trattamento con tali farmaci è controindicata se la tossicità è stata molto grave oppure in altri casi che il medico valuterà singolarmente.
- Una eccezione è rappresentata dalla presenza di una tossicità severa a carico delle ghiandole endocrine che induca una diminuzione nella produzione di uno specifico ormone da parte dell'organismo: tali tossicità possono essere infatti ben controllate nel tempo con la prescrizione di terapie ormonali sostitutive.
- Al momento non vi è nessuna evidenza scientifica che i farmaci cortisonici utilizzati per trattare gli effetti collaterali immuno-correlati determinino una riduzione dell'effetto terapeutico.



# Come gestire tutti questi effetti collaterali?



Modello per la gestione del paziente in trattamento con inibitori dei checkpoint immunologici, proposto dal Gruppo dell'Istituto Gustave Roussy.



# TERAPIA GENICA CAR-T

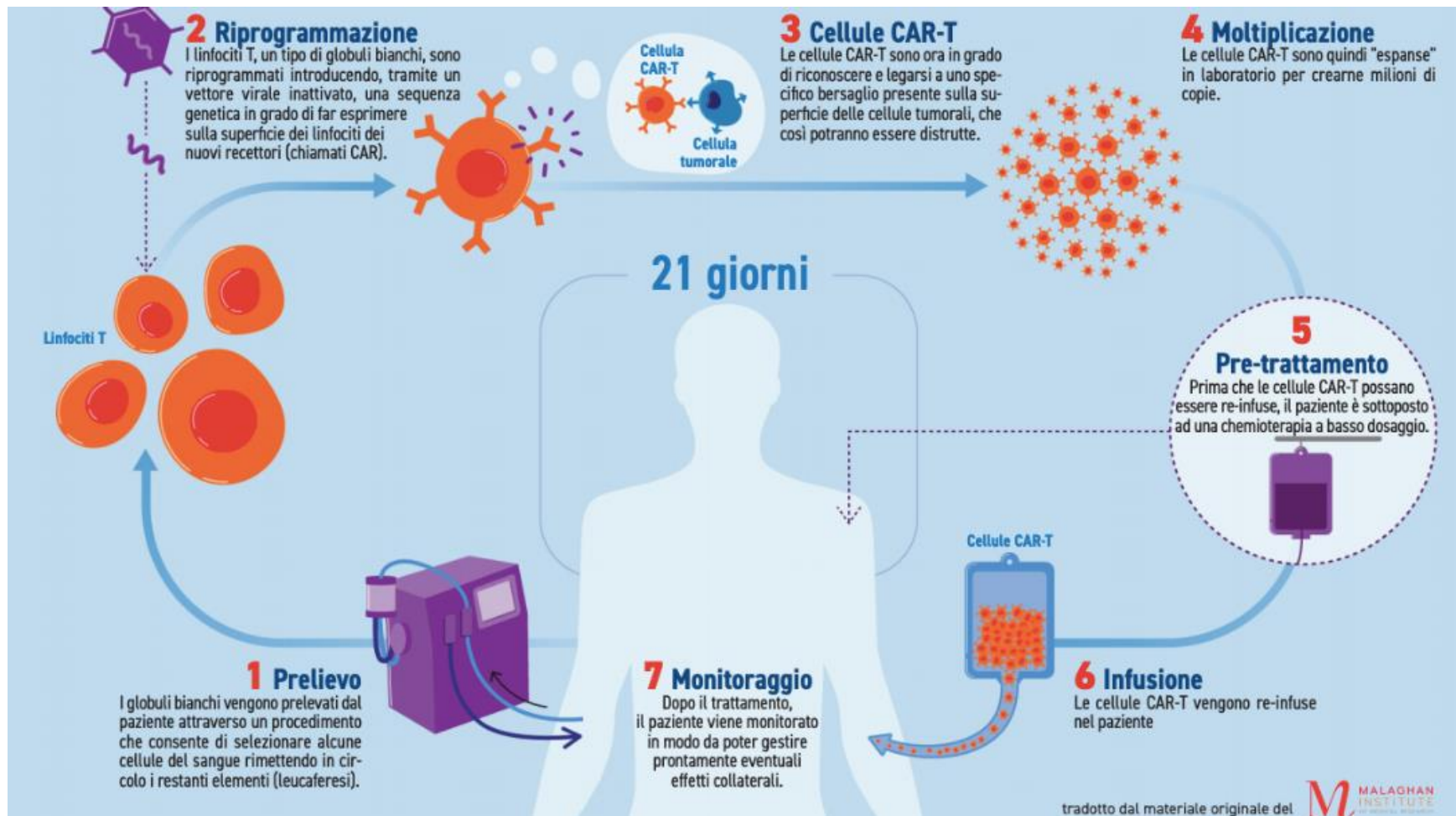


# COSA E' UNA TERAPIA CAR -T?

- In breve, si tratta di una riprogrammazione *ad hoc* del sistema immunitario del paziente, in modo che questo possa riconoscere e combattere le cellule tumorali.
- In particolare i **linfociti T**, che sono un tipo di **globuli bianchi**, vengono estratti dall'organismo del paziente, riprogrammati (*ingegnerizzati*) e poi reinfusi nel malato, in modo che una volta rientrati in circolo possano **intercettare** e **attaccare** tipi specifici di cellule tumorali.



# TERAPIA GENICA : CAR-T



# INDICAZIONI DELLA CAR-T

- Al momento sono state indicate due precise categorie di pazienti che possono accedere alla terapia CAR-T
- Il primo caso è il **linfoma diffuso a grandi cellule B** una particolare forma aggressiva di linfoma non Hodgkin
- Il trattamento è rivolto nello specifico a pazienti adulti in cui il linfoma sia **refrattario** o **recidivante**, ossia in cui si sia palesata una resistenza verso le altre terapie disponibili oppure in cui la malattia sia ricomparsa nonostante un'iniziale risposta positiva ai trattamenti standard.
- L'altro gruppo di pazienti sono i bambini, i ragazzi e gli adulti under 25 colpiti da **Leucemia linfoblastica acuta a cellule B**, un particolare tipo di tumore raro che colpisce i linfociti B e che nella maggior parte dei casi non risponde alle terapie convenzionali.



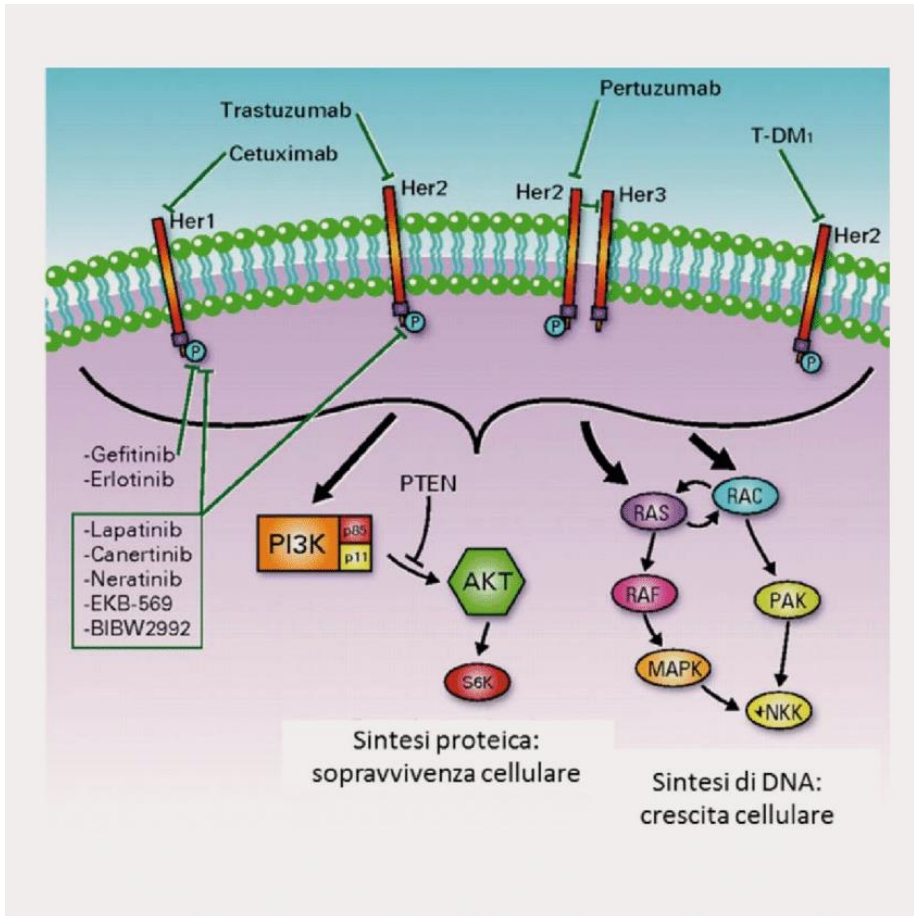
# EFFETTI COLLATERALI DELLA CAR-T

- Un paziente su 4 presenta effetti indesiderati potenzialmente fatali, per lo più ascrivibili alla cosiddetta Cytokine Release Syndrome (CRS) o tempesta citochinica.
- Le cellule T ingegnerizzate rilasciano citochine (molecole infiammatorie) che possono provocare febbre, ipotensione marcata, edema polmonare;
- il quadro è spesso di modesta gravità ma in alcuni casi porta al ricovero in terapia intensiva.
- Altri effetti indesiderati sono le infezioni e gli effetti neurotossici (la cosiddetta CRES, CAR-T-cell-related encephalopathy syndrome).





# TERAPIE ANTI-HER 2

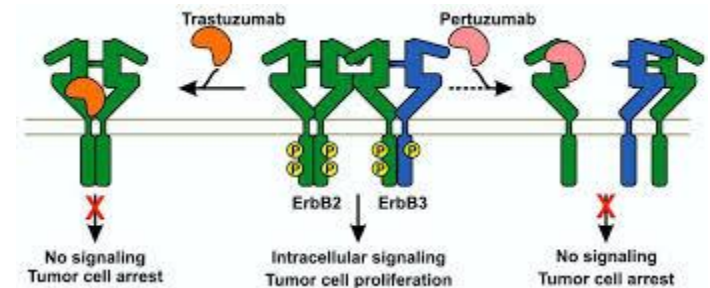


- Terapie a bersaglio molecolare dirette contro i membri della famiglia **Her**.
- Sono state sviluppate numerose molecole che agiscono contro i membri della famiglia Her
- **Gli anticorpi monoclonali** sono diretti contro il dominio extracellulare dei recettori della famiglia Her (trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 e cetuximab)
- **Gli inibitori tirosinchinasici** (es.lapatinib, afatinib, neratinib) legano il dominio enzimatico intracellulare del recettore.
- Attraverso il blocco recettoriale si determina l'arresto delle vie del segnale intracellulare regolate dai recettori della famiglia Her (ras/raf/MaPK e Pi3K/akt), con conseguente inibizione della crescita e sopravvivenza cellulare.



# PERTUZUMAB (PERJETA®)

- E' un anticorpo monoclonale diretto specificamente contro il dominio di dimerizzazione extracellulare di HER2 e, quindi, blocca il legame di HER2 con altri membri della famiglia HER, compresi EGFR, HER3 e HER4.
- Di conseguenza inibisce la segnalazione intracellulare avviata dal ligando attraverso due principali vie di segnalazione:
  - 1) protein-chinasi attivata da mitogeni (MAP chinasi)
  - 2) fosfoinositide 3-chinasi (PI3K).
- L'inibizione di queste vie di segnalazione può determinare rispettivamente **l'arresto della crescita cellulare e l'apoptosi**.
- Media, inoltre, la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC).



# PERTUZUMAB (PERJETA®)

## Indicazioni

### **Carcinoma mammario metastatico**

- è indicato in associazione con trastuzumab e docetaxel in pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, non operabile, metastatico o localmente recidivato, non trattati in precedenza con terapia anti-HER2 o chemioterapia per la malattia metastatica.

### **Trattamento neoadiuvante del carcinoma mammario**

- è indicato in associazione con trastuzumab e chemioterapia per il trattamento neoadiuvante di pazienti adulti con carcinoma mammario HER2 positivo, localmente avanzato, infiammatorio o allo stadio iniziale ad alto rischio di recidiva

### **Posologia e modalità di somministrazione :**

- La dose di carico iniziale raccomandata di Perjeta è di 840 mg da somministrare per infusione endovenosa in 60 minuti, seguita successivamente da una dose di mantenimento di 420 mg somministrata ogni 3 settimane nell'arco di 30-60 minuti.



# PERTUZUMAB (PERJETA®)

## Effetti collaterali più comuni:

- Sintomi simil-influenzali: febbre, brividi, dolori articolari, rossore localizzato al volto. Si manifestano di solito durante o subito dopo la somministrazione o nelle prime 12 ore. Sono di solito temporanei e possono essere trattati con farmaci come il paracetamolo.
- Nausea moderata. È di solito temporanea e può essere trattata con i farmaci normalmente in uso.
- Diarrea. È di solito temporanea e può essere trattata con i farmaci normalmente in uso.
- Stanchezza.
- Rash cutanei.
- Caduta dei capelli: non è dovuta a Pertuzumab ma alla chemioterapia associata.
- Abbassamento dei globuli bianchi e quindi delle difese contro le infezioni: è dovuta in gran parte alla chemioterapia associata.
- Insensibilità, formicolio alle estremità (dita delle mani e dei piedi): non sono dovuti a Pertuzumab ma alla chemioterapia associata

## Effetti collaterali meno comuni:

- Mal di testa.
- Vertigini.
- Vomito.
- Dispnea

Sono di solito molto blandi e compaiono quasi esclusivamente dopo la 1° somministrazione.



# T-DM1 trastuzumab emtasine (Kadcyla®)

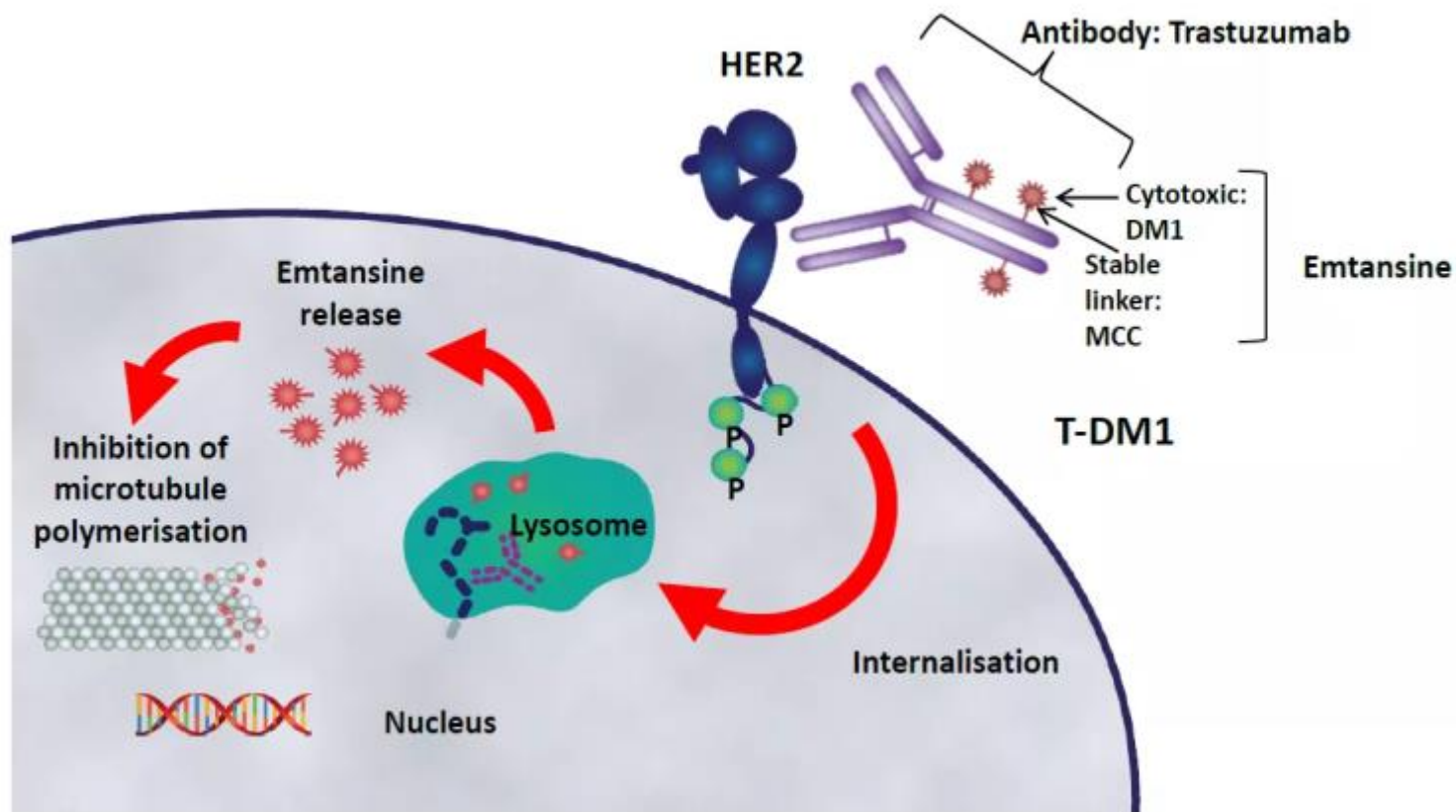
## Meccanismo d'azione:

- Trastuzumab emtasine, è un anticorpo-farmaco coniugato mirato contro HER2 ovvero trastuzumab, legata in modo covalente all'inibitore dei microtubuli DM1.
- Trastuzumab emtasine quindi possiede il meccanismo d'azione sia di **Trastuzumab** sia di **DM1**.
- Trastuzumab, si lega al recettore di HER2 e media la citotossicità cellulo mediata anticorpo-dipendente nelle cellule di tumore mammario umano che iperesprimono HER2.
- DM1, il componente citotossico di trastuzumab emtasine, si lega alla tubulina.
- Inibendo la polimerizzazione della tubulina sia DM1 sia trastuzumab emtasine bloccano il ciclo cellulare nella fase G2/M, provocando in ultima analisi la morte apoptotica della cellula.
- I risultati dei saggi di citotossicità in vitro dimostrano che DM1 è dalle 20 alle 200 volte più potente dei taxani e degli alcaloidi della vinca.



# T-DM1 trastuzumab emtasine (Kadcyla®)

## Meccanismo d'azione



# T-DM1 trastuzumab emtasine (Kadcyla®)

## **Indicazioni :**

Kadcyla, in monoterapia, è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da tumore mammario HER2-positivo, inoperabile, localmente avanzato o metastatico, sottoposti in precedenza a trattamento con trastuzumab e un taxano, somministrati separatamente o in associazione.

I pazienti devono :

- o essere stati sottoposti in precedenza a terapia per la malattia localmente avanzata o metastatica,
- oppure aver sviluppato recidiva di malattia nel corso di o entro sei mesi dal completamento della terapia adiuvante.



# T-DM1 trastuzumab emtasine (Kadcyla®)

## Posologia e modalità di somministrazione

- La dose raccomandata di trastuzumab emtasine è 3,6 mg/kg di peso corporeo, somministrati mediante infusione endovenosa ogni 3 settimane (ciclo da 21 giorni).
- La dose iniziale deve essere somministrata mediante infusione endovenosa da 90 minuti. Durante l'infusione e almeno per 90 minuti dopo la prima infusione i pazienti devono essere tenuti sotto controllo per rilevare febbre, brividi o altre reazioni correlate all'infusione.
- Il punto di infusione deve essere monitorato attentamente per rilevare una possibile infiltrazione sottocutanea durante la somministrazione
- Se la prima infusione è stata ben tollerata, le dosi successive di trastuzumab emtasine possono essere somministrate in infusioni da 30 minuti. I pazienti devono essere tenuti sotto controllo durante l'infusione e per almeno 30 minuti dopo l'infusione.





# T-DM1 trastuzumab emtasine (Kadcyla®)

## Effetti collaterali molto comuni:

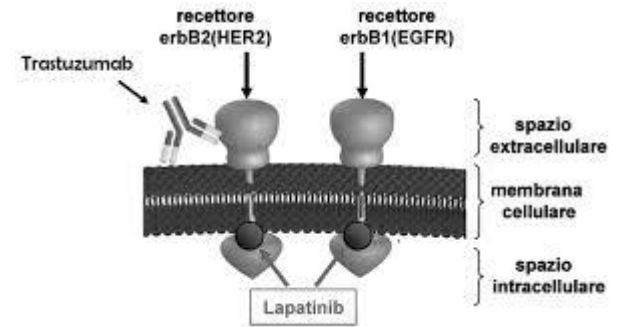
- Infezione delle vie urinarie
- Trombocitopenia, anemia
- Ipokaliemia
- Insonnia
- Neuropatia periferica, cefalea, capogiri
- Emorragia
- Epistassi, tosse, dispnea
- Stomatite, diarrea, vomito, nausea, stipsi, xerostomia, dolore addominale
- Rash
- Dolore muscoloscheletrico, artralgia, mialgia
- Affaticamento, piressia, astenia, brividi
- Aumento delle transaminasi



# LAPATINIB (Tyverb®)

## Meccanismo d'azione :

Il lapatinib si aggancia all'EGFR e all'HER2 all'interno della cellula, impedendo in tal modo che si attivino. Di conseguenza, la cellula non può riprodursi. Il lapatinib, dunque, è potenzialmente in grado di arrestare la crescita delle cellule tumorali.



# LAPATINIB (Tyverb®)

## Indicazioni:

- Tyverb è indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma mammario, il cui tumore sovraesprime l'HER2 (ErB2);
- in associazione con capecitabina nei pazienti con malattia avanzata o metastatica in progressione dopo che i pazienti abbiano ricevuto un trattamento che deve aver incluso antracicline e taxani ed una terapia con trastuzumab per malattia metastatica
- in associazione con trastuzumab nei pazienti con malattia metastatica negativa per il recettore ormonale in progressione dopo precedente(i) terapia(e) con trastuzumab in combinazione con chemioterapia
- in associazione con un inibitore dell'aromatasi, nelle donne in post-menopausa con malattia metastatica positiva per il recettore ormonale, per le quali al momento non è indicata la chemioterapia.



# LAPATINIB (Tyverb®)

## Posologia e modalità di somministrazione

- Posologia dell'associazione Tyverb / capecitabina La dose raccomandata di Tyverb è di 1250 mg (ovvero cinque compresse) una volta al giorno in modo continuativo. La dose raccomandata di capecitabina è di 2000 mg/m<sup>2</sup> al giorno suddivisa in 2 dosi, somministrate a distanza di 12 ore, nei giorni 1-14 di un ciclo di 21 giorni
- Posologia dell'associazione Tyverb / trastuzumab La dose raccomandata di Tyverb è di 1000 mg (ovvero quattro compresse) una volta al giorno in modo continuativo. La dose raccomandata di trastuzumab è di 4 mg/kg somministrata come una dose endovenosa (e.v.) di carico seguita da una dose settimanale di 2 mg/kg e.v.
- Posologia dell'associazione Tyverb / inibitore dell'aromatasi La dose raccomandata di Tyverb è di 1500 mg (ovvero sei compresse) una volta al giorno in modo continuativo.



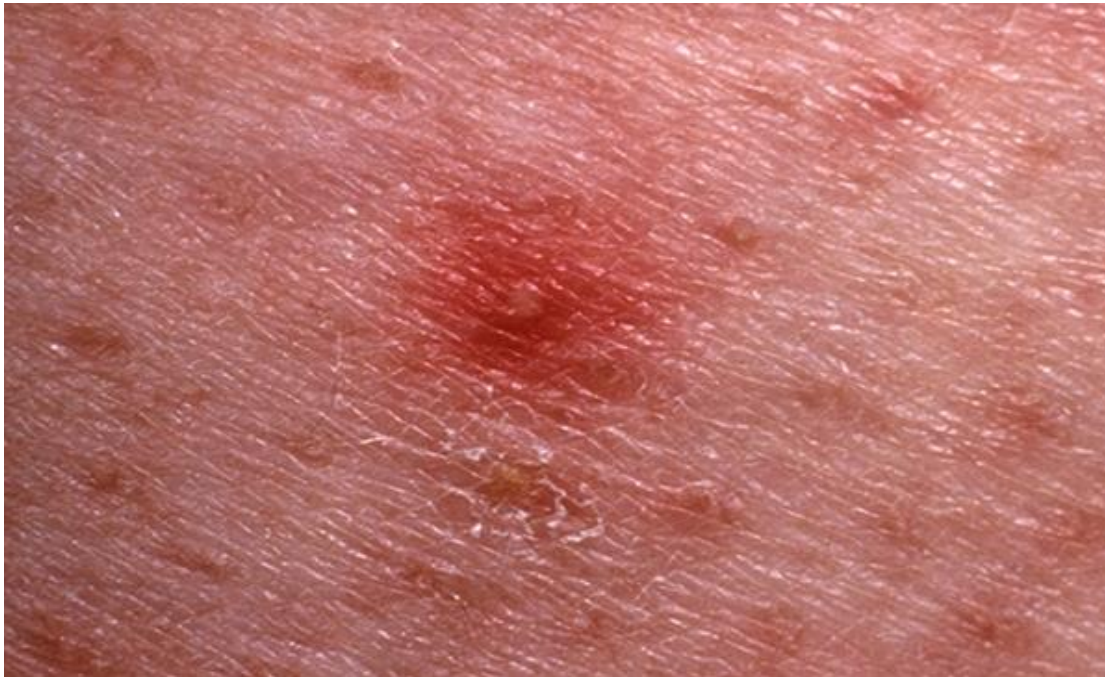
# LAPATINIB (Tyverb®)

Effetti collaterali comuni:

- Anoressia.
- Diarrea, che può anche essere severa.
- Stanchezza.
- Nausea.
- Rash (compresa dermatite acneiforme) , secchezza della cute, eritrodisestesia palmo-plantare,
- Alterazione della funzionalità del fegato. Di solito di lieve entità, rilevata solo dagli esami del sangue. In casi rari può essere grave e richiedere la sospensione del trattamento.



# LAPATINIB (Tyverb®) RASH CUTANEO



# LAPATINIB (Tyverb®) RASH CUTANEO



Rash maculo- papulare Grade 3



# FAM-TRASTUZUMAB DERUXTECAN ENHERTU ®

- La statunitense Food and Drug Administration (FDA) ha concesso l'approvazione accelerata a Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) per il trattamento del carcinoma mammario HER2 positivo non resecabile o metastatico nelle pazienti adulte che hanno già ricevuto due o più precedenti regimi basati su anti-HER2 in ambito metastatico.
- Enhertu è una combinazione tra un anticorpo diretto contro il recettore di tipo 2 del fattore di crescita epidermico umano e un inibitore della topoisomerasi, un composto chimico tossico per le cellule tumorali





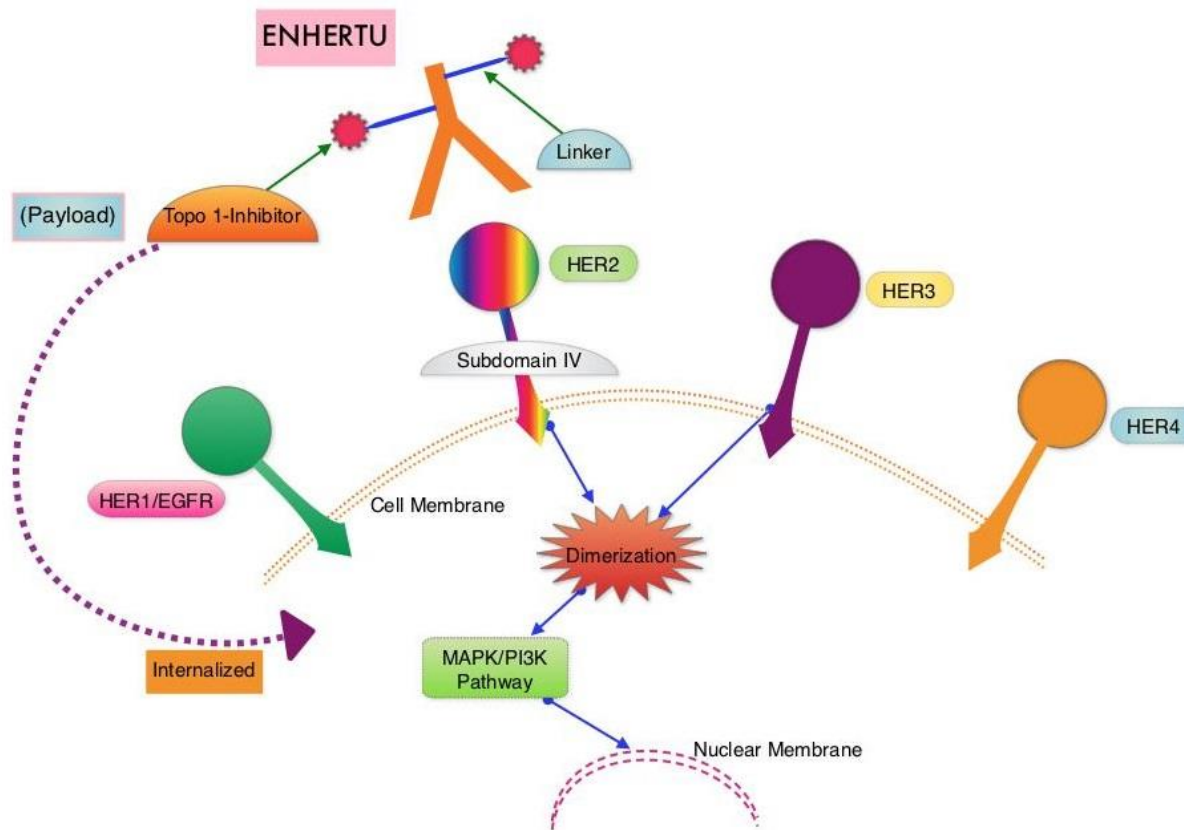
# FAM-TRASTUZUMAB DERUXTECAN ENHERTU ®

- Dopo legame ad alta affinità con la proteina HER2 presente sulle cellule tumorali, il complesso viene internalizzato e DXd rilasciato dal complesso ADC risultandone inibizione della replicazione del DNA, arresto del ciclo cellulare e apoptosi delle cellule tumorali.
- inoltre induce citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (ADCC) ed è attivo contro cellule resistenti a T-DM1.



# FAM-TRASTUZUMAB DERUXTECAN ENHERTU®

## Mechanism of Action - ENHERTU



# FAM-TRASTUZUMAB DERUXTECAN ENHERTU ®

- L'approvazione di Enhertu si è basata sui risultati di uno studio clinico che ha arruolato 184 pazienti con carcinoma mammario HER2 positivo, non resecabile e/o metastatico, che avevano ricevuto due o più precedenti terapie anti-HER2 in ambito metastatico.
- Le pazienti nella sperimentazione clinica hanno ricevuto Enhertu ogni tre settimane.
- Il tasso di risposta complessivo è stato del 60,3%, che riflette la percentuale di pazienti nelle quali si è registrata una riduzione del tumore, con una durata mediana della risposta di 14,8 mesi.



# EFFETTI COLLATERALI FREQUENTI( $\geq 10\%$ )

	Tutti i gradi	Grado $\geq 3$
Nausea	166 (68.9)	6 (2.5)
Vomito	84 (34.9)	4 (1.7)
Diarrea	64 (26.6)	2 (0.8)
Stipsi	51 (21.2)	0 (0.0)
Stomatite	43 (17.8)	0 (0.0)
Riduzione dell' appetito	134 (55.6)	8 (3.3)
Anemia	77 (32.0)	36 (14.9)
Piastrinopenia	69 (28.6)	25 (10.4)
Neutropenia	61 (25.3)	37 (15.4)
Leucopenia	58 (24.1)	30 (12.4)
Alopecia	87 (36.1)	0 (0.0)
Fatigue	67 (27.8)	4 (1.7)
Malessere	50 (20.7)	1 (0.4)
Iperpiressia	25 (10.4)	1 (0.4)
Disgeusia	24 (10.0)	0 (0.0)



# EFFETTO COLLATERALE NON FREQUENTE MA IMPORTANTE!

- Rischio di malattia polmonare interstiziale



# INIBITORI DI BRAF

- DRABRAFENIB (Tafinlar®)
- VEMURAFENIB (Zelboraf®)



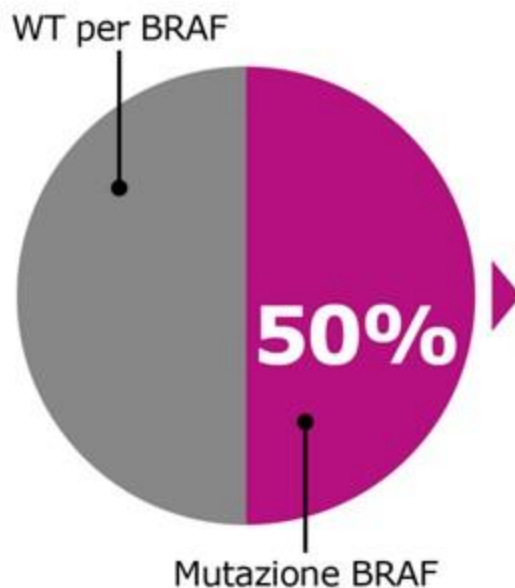
# COSA E' BRAF

- **BRAF** è un gene umano che codifica per una proteina chiamata B-RAF, coinvolta nei segnali che **regolano il ciclo e la crescita cellulare**.
- In molti tumori questo gene può essere mutato, e questa mutazione può **incrementare la crescita e la diffusione delle cellule tumorali**.
- Una **mutazione del gene BRAF** si verifica in circa il **50 - 60 % DEI MELANOMI** e nell'**8%** per cento di tutti i tumori solidi.

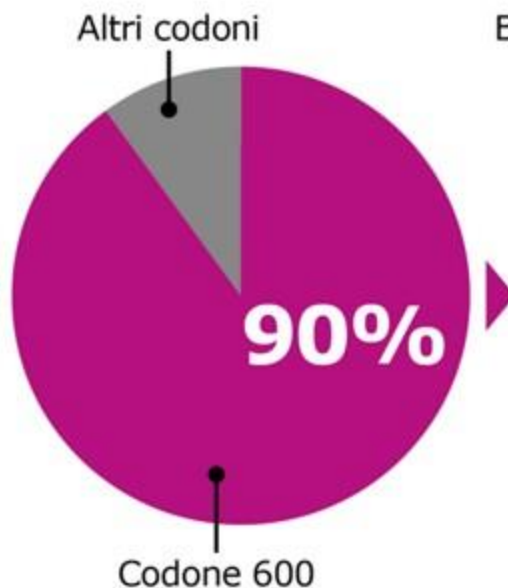


# BRAF NEI MELANOMI

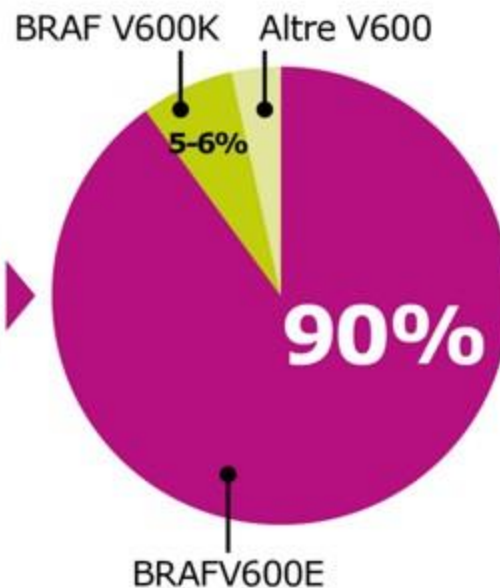
**~50% dei melanomi presentano mutazioni BRAF**



**~90% delle mutazioni BRAF interessano il codone 600**



**~90% delle mutazioni del codone 600 sono BRAF V600E**

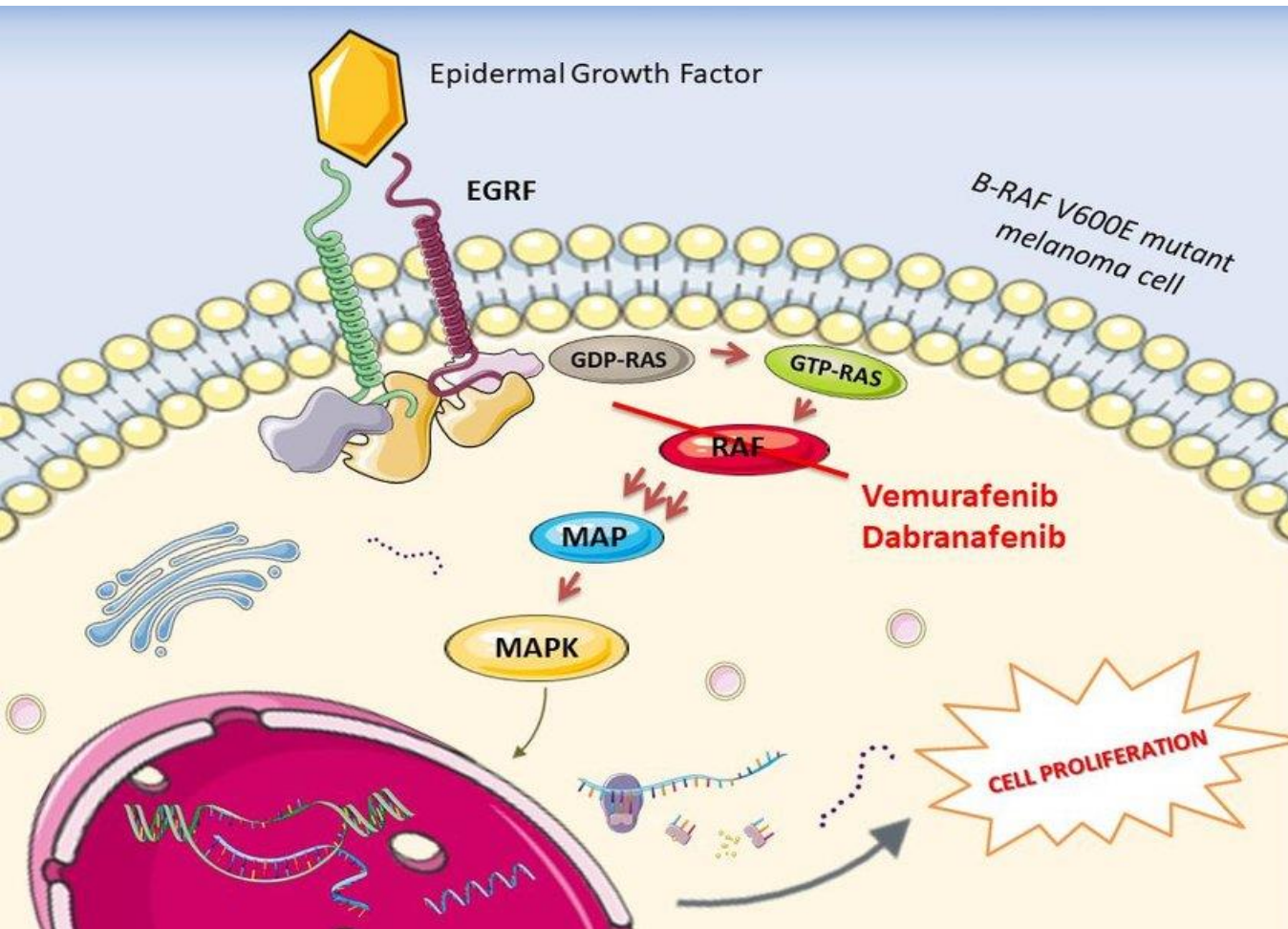


Elaborazione grafica dati da testo in Rif. 12





# MECCANISMO D'AZIONE



**Dabrafenib** è un inibitore della Raf -chinasi

**Vemurafenib** inibisce selettivamente la proteina BRAF mutata



# POSODOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

- La dose raccomandata di **dabrafenib**, usato sia in monoterapia che in associazione a trametinib, è di 150 mg (due capsule da 75 mg) due volte al giorno (corrispondente ad una dose totale giornaliera di 300 mg). La dose raccomandata di trametinib, quando utilizzato in associazione con dabrafenib, è 2 mg una volta al giorno
- La dose raccomandata di **vemurafenib** è di 960 mg (4 compresse da 240 mg) due volte al giorno (equivalente a un dosaggio giornaliero complessivo di 1.920 mg). Vemurafenib può essere assunto durante o lontano dai pasti, tuttavia deve essere evitata una costante assunzione di entrambe le dosi giornaliere a stomaco vuoto



# INDICAZIONI

- Dabrafenib in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione BRAF V600
- Vemurafenib è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con melanoma inoperabile o metastatico positivo alla mutazione del BRAF V600



# TOSSICITA'

## Tossicità cutanea ed incidenza

Organo	Molto comune	Comune	Non comune
Tumori benigni, maligni e non specificati	Carcinoma della cute a cellule squamose Cheratosi seborroica Papilloma cutaneo	Carcinoma a cellule basali	Nuovo melanoma primario
Patologie della cute e del sottocutaneo	Reazione di fotosensibilità Cheratosi attinica Rash Eruzione maculo-papulare Eruzione papulare Prurito Ipercheratosi Eritema Alopecia Secchezza della cute Scottatura solare	Sindrome da eritrodisestesia palmo-plantare Eritema nodoso Cheratosi pilare	Necrolisi epidermica Sindrome di Stevens-Johnson



# TOSSICITA' CUTANEA

## Secondi tumori cutanei

- Carcinoma cutaneo a cellule squamose

Frequenza/ Tempo di insorgenza	Caratteristiche patologiche	Effetti associati
<ul style="list-style-type: none"><li>• 20% dei pazienti</li><li>• Compare nella fase precoce del trattamento (tempo mediano della prima insorgenza 7-8 settimane)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cheratoacantoma nella maggioranza dei casi</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Circa il 33% dei pazienti con cuSCC presenta più d una manifestazione (tempo mediano tra le varie manifestazioni di circa sei settimane)</li></ul>

- Nuovo melanoma primario



# TOSSICITA' CUTANEA

## Manifestazioni cliniche



Fotosensibilità



Ipercheratosi della pianta dei piedi



Carcinoma a cellule squamose



Papilloma verrucoso



Carcinoma a cellule squamose/  
cheratoacantoma



# TOSSICITA' CUTANEA



**Morbo di Grover** : è una dermatosi benigna a risoluzione spontanea associata a B-RAF inibitori che si manifesta con prurito e papule o, più raramente, con un quadro cutaneo papulo-vescicolare nell'area superiore del tronco.





# TOSSICITA' CUTANEA



Ipercheratosi ed eritema degli arti inferiori da Vemurafenib





# TOSSICITA' CUTANEA



Noduli cutanei con nucleo  
ipercheratosico da  
Vemurafenib



# STUDI CLINICI

- **Cos'è uno studio clinico?**
- è una ricerca volta a rispondere a specifiche domande su nuove terapie o nuove modalità di utilizzo di trattamenti noti e autorizzati
  
- **Si distinguono due tipi di studi:**
- sperimentali (o interventistici)
- osservazionali



# STUDI CLINICI

- Gli **studi sperimentali** sono quelli in cui vi è l'intervento diretto dei ricercatori, ad esempio attraverso la somministrazione di farmaci, o mediante un intervento chirurgico, con successiva valutazione degli effetti
- Gli **studi osservazionali** sono quelli in cui gli individui vengono osservati nella normale pratica clinica e i risultati vengono raccolti dai ricercatori.
- In entrambi i casi lo studio viene condotto sulla base di un protocollo che descrive le finalità dello studio e viene valutato dai Comitati Etici competenti.



# STUDI CLINICI


- **Chi può partecipare a uno studio clinico?**
- Tutti gli studi clinici prevedono indicazioni precise su chi può parteciparvi. I fattori che consentono di partecipare a uno studio clinico sono chiamati “**criteri di inclusione**” mentre quelli che non consentono a una persona di partecipare sono detti “**criteri di esclusione**”.
- Questi criteri sono basati su fattori quali età, sesso, tipo e stadio della malattia, precedenti terapie e altre condizioni mediche.
- L’uso dei criteri di inclusione/esclusione è un importante principio della ricerca medica che aiuta a tutelare la sicurezza dei soggetti partecipanti e ad ottenere risultati affidabili. Per questo motivo prima di prendere parte a uno studio clinico, occorre che i criteri vengano verificati dal medico



# CONSENSO INFORMATO

- Il consenso informato è il processo che assicura la comprensione delle informazioni fondamentali relative ad uno studio clinico da parte del potenziale partecipante perchè possa decidere consapevolmente se parteciparvi o meno.
- Il medico fornisce un documento di informativa che include i dettagli dello studio ovvero le sue finalità, la durata, le procedure richieste, i principali contatti, i rischi ed i potenziali benefici
- Il paziente quindi decide se dare il consenso a partecipare apponendo una firma.
- Il paziente in qualsiasi momento può decidere di ritirarsi dallo studio, di conseguenza il consenso informato inizialmente reso e formalizzato attraverso la firma, può essere successivamente revocato.

# BENEFICI DELLA PARTECIPAZIONE

- Gli studi clinici ben progettati e ben eseguiti offrono ai partecipanti idonei il modo migliore per:
- Avere accesso potenzialmente a nuovi trattamenti sperimentali, prima che vengano resi disponibili a tutti.
- Ottenere cure mediche specialistiche durante lo studio presso strutture sanitarie di primaria importanza.
- Aiutare  gli altri pazienti contribuendo alla ricerca medica

# RISCHI DELLA PARTECIPAZIONE

- Gli studi clinici possono comportare dei rischi.
- Il trattamento in fase di sperimentazione può avere effetti collaterali spiacevoli, gravi o addirittura che possano mettere a rischio la vita.
- Il trattamento in fase di sperimentazione potrebbe non essere efficace per il paziente.
- Il protocollo potrebbe richiedere al paziente più tempo e attenzione rispetto a un trattamento al di fuori dello studio clinico, inclusi visite presso il centro ospedaliero dove viene effettuato lo studio, trattamenti aggiuntivi, ricoveri ospedalieri e complesse modalità di assunzione del farmaco.



# FASI DI UNO STUDIO CLINICO

- Lo sviluppo clinico di un farmaco passa attraverso quattro fasi. Ogni fase, ha uno scopo differente e aiuta i ricercatori a rispondere a quesiti differenti :
- **Fase I** i ricercatori studiano per la prima volta un trattamento sperimentale su un piccolo gruppo di persone (20-80) per valutarne la sicurezza d'impiego, identificare il dosaggio da somministrare.
- **Fase II** il trattamento sperimentale viene somministrato a un gruppo più ampio di persone (100-300) per verificarne l'efficacia e valutarne ulteriormente la sicurezza d'impiego.





# FASI DI UNO STUDIO CLINICO

- **Fase III** il trattamento sperimentale viene somministrato a gruppi molto ampi di persone (1.000-3.000) per avere conferma della sua efficacia, monitorare gli effetti collaterali, compararlo con i trattamenti comunemente usati o placebo, nel caso non esistano terapie disponibili nella pratica clinica, e raccogliere informazioni che permetteranno di utilizzare il farmaco o il trattamento nel modo più vantaggioso per il paziente.
- **Fase IV** gli studi sono condotti dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio e servono ad ottenere informazioni aggiuntive sui rischi, i benefici e l'impiego ottimale del farmaco.



# RICORDIAMO

”IO POSSO FARE COSE  
CHE NON TU NON PUOI,  
TU PUOI FARE COSE  
CHE IO NON POSSO.  
INSIEME POSSIAMO  
FARE GRANDI COSE.”

MADRE TERESA



# GRAZIE PER L'ATTENZIONE

