



L'evoluzione della terapia in Oncologia medica: le terapie infusionali

Alessandro Comandone

SC Oncologia

Ospedale Humanitas Gradenigo

Torino

VIE DI SOMMINISTRAZIONE IN ONCOLOGIA

- Endovenosa
- Intrarteriosa
- Intravescicale
- Intraperitoneale
- Transdermica
- Orale
- Sublinguale
- Rettale (rara)

	OS	E.V.	T.D.	ALTRE
Oncologia	35%	55%	5%	5%
Altre Discipline mediche	50%	30%	10%	10%

SIFO 2016

Le terapie anticancro: classificazione

- Ormonoterapia
- Chemioterapia
- Terapie a bersaglio molecolare
- Immunoterapia
- Terapia Genica

Finalità terapia ormonale

- Creare un microambiente sfavorevole alla replicazione delle cellule neoplastiche
- L'azione degli ormoni si esplica attraverso l'interazione con uno specifico recettore che trasmette il segnale all'interno della cellula e del nucleo dove avviene la trascrizione di geni specifici per proteine effettrici

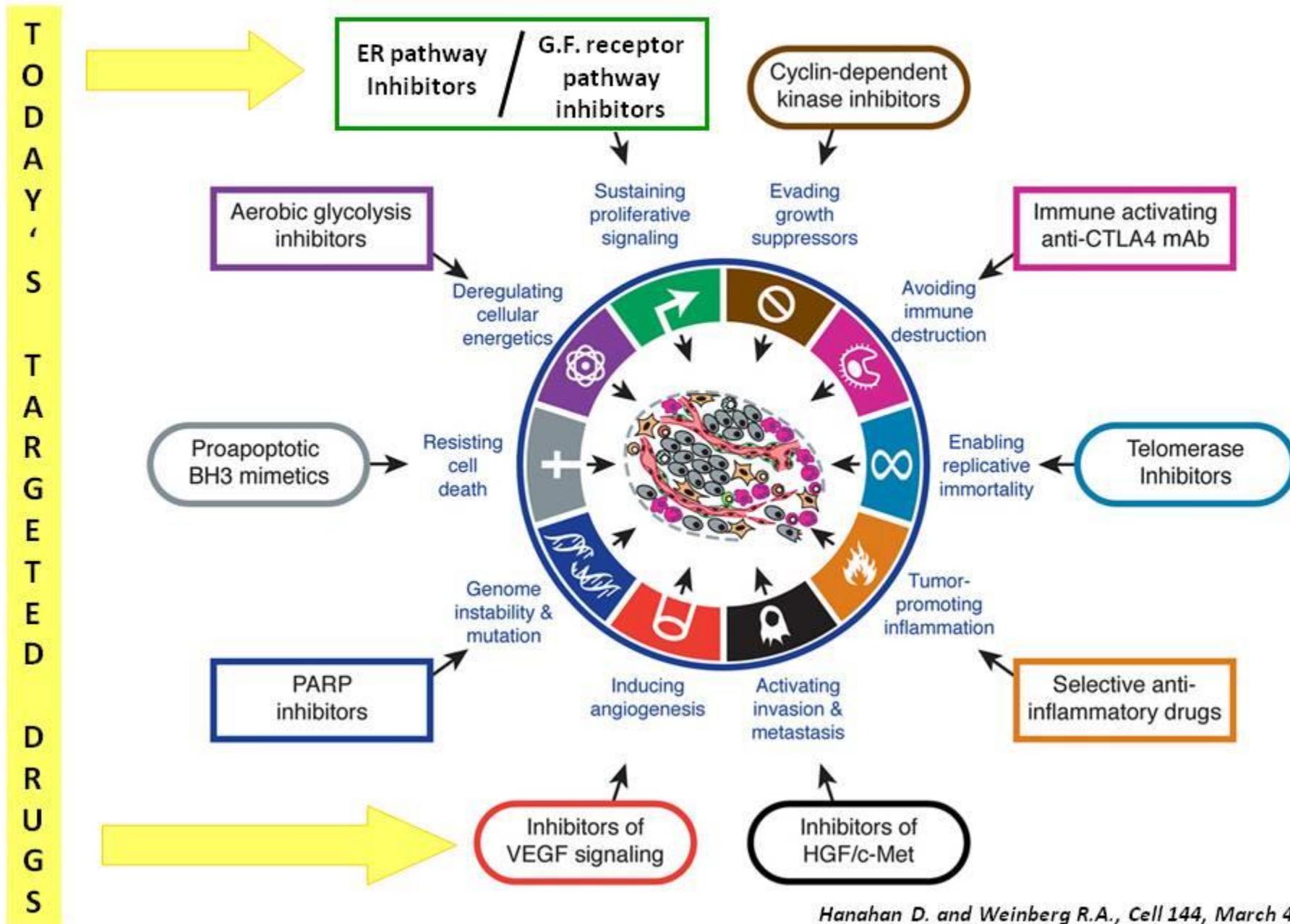
I trattamenti chemioterapici

- **Chemotherapy:** treatment of disease by means of chemical substances or drugs. (Goodman & Gilman's X Ed.)
- Paul Erlich coined the term Chemotherapy observing that certain stains were selectively concentrated in microorganisms and reasoned that such specificity might be used in the cure of infections and neoplastic diseases as a magic bullet (Perry, 2001)

Basi razionali della chemioterapia antitumorale

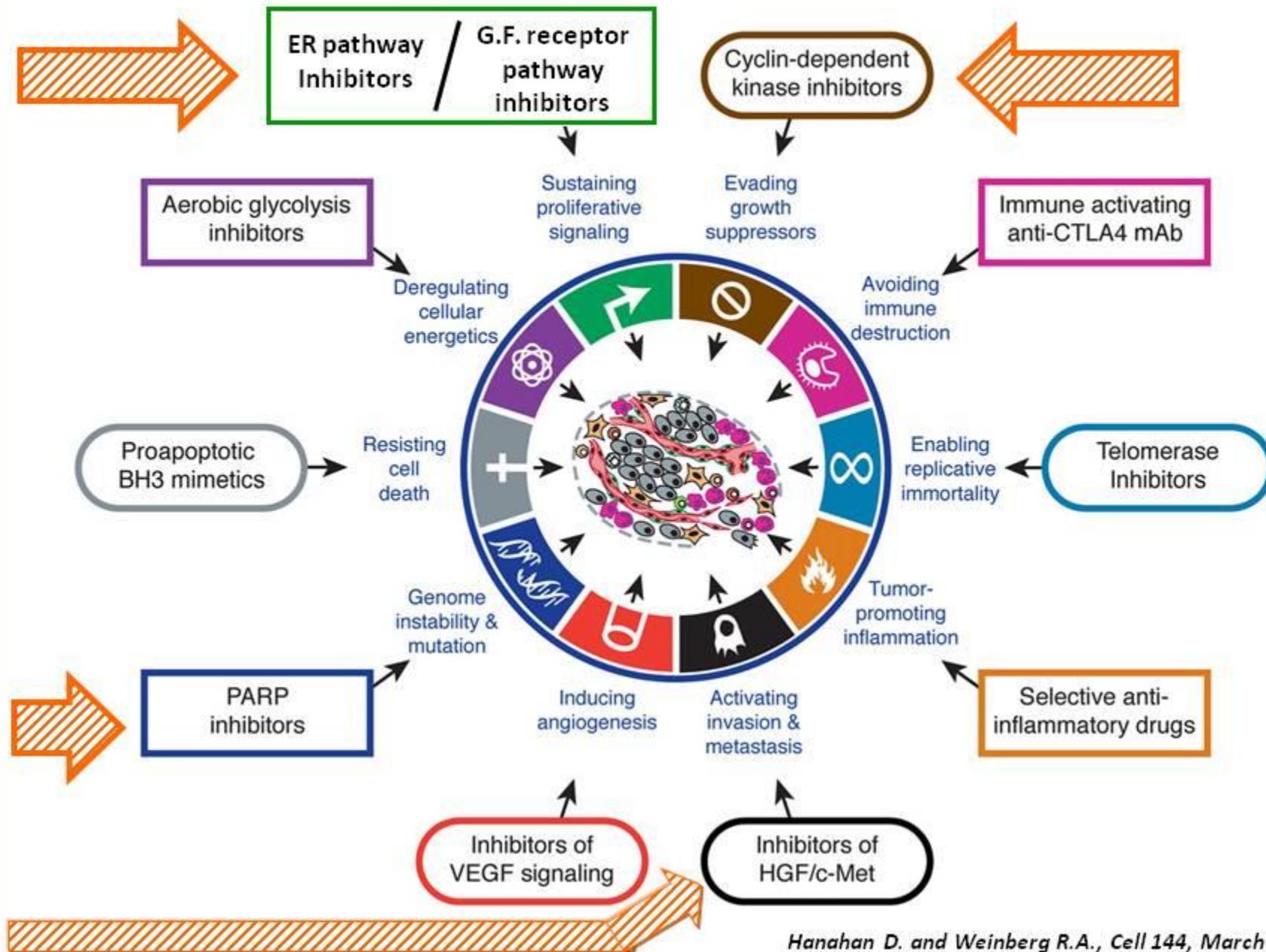
- La CT agisce di preferenza sulle cellule neoplastiche a causa della loro cinetica proliferativa più accelerata rispetto ai tessuti normali. Antimetaboliti come farmaci target ante litteram
- Ma si stanno scoprendo attività anche di vecchi farmaci che si basano su una selettività di azione sui tessuti tumorali (differenze nel metabolismo, reinduzione apoptosi, azione sullo stroma e sulla niche)
- I pathways molecolari intracellulari sono però immuni dall'azione della CT

THERAPEUTIC TARGETING OF THE HALLMARKS OF CANCER



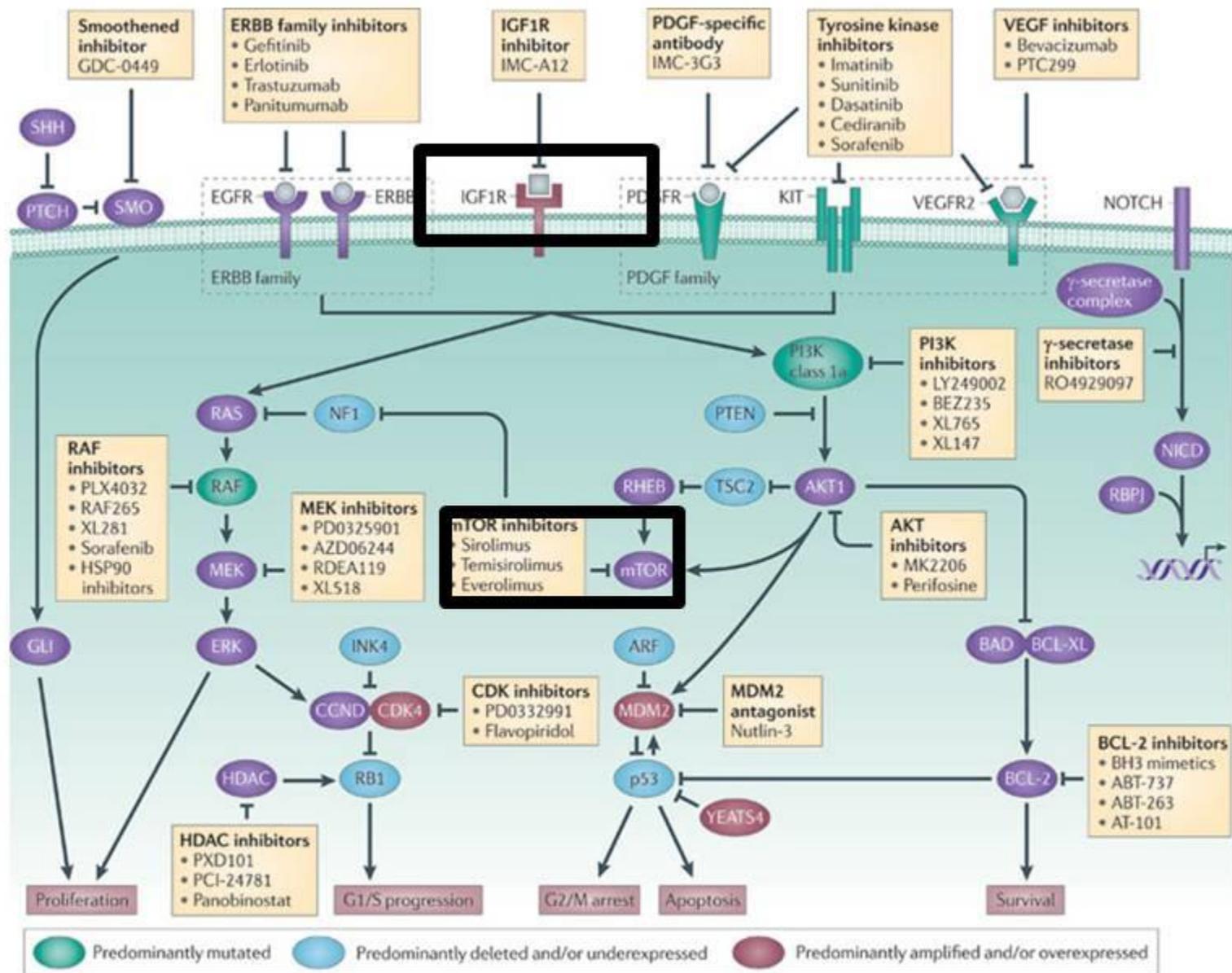
THERAPEUTIC TARGETING OF THE HALLMARKS OF CANCER

T
O
M
O
R
R
O
W
'
S
T
A
R
G
E
T
E
D
D
R
U
G
S



LE CELLULE NEOPLASTICHE ACQUISISCONO NUOVE CARATTERISTICHE

- PROLIFERAZIONE
 - ADESIONE
 - INVASIONE E MIGRAZIONE
 - METASTATIZZAZIONE
 - NEOANGIOGENESI
 - INIBIZIONE DELLA APOPTOSI
- CRESCITA INCONTROLLATA
 - IMMORTALITA' REPLICATIVA
 - PROGRAMMAZIONE DI NUOVE VIE METABOLICHE ED ENERGETICHE



FARMACI A BERSAGLIO MOLECOLARE: CHE COSA CAMBIA

TARGET: le conoscenze dei meccanismi molecolari della trasformazione neoplastica hanno identificato delle aberrazioni specifiche o legate in parte allo sviluppo tumorale.

FARMACI

La Chimica combinatoriale ha introdotto il concetto di “druggable” target.

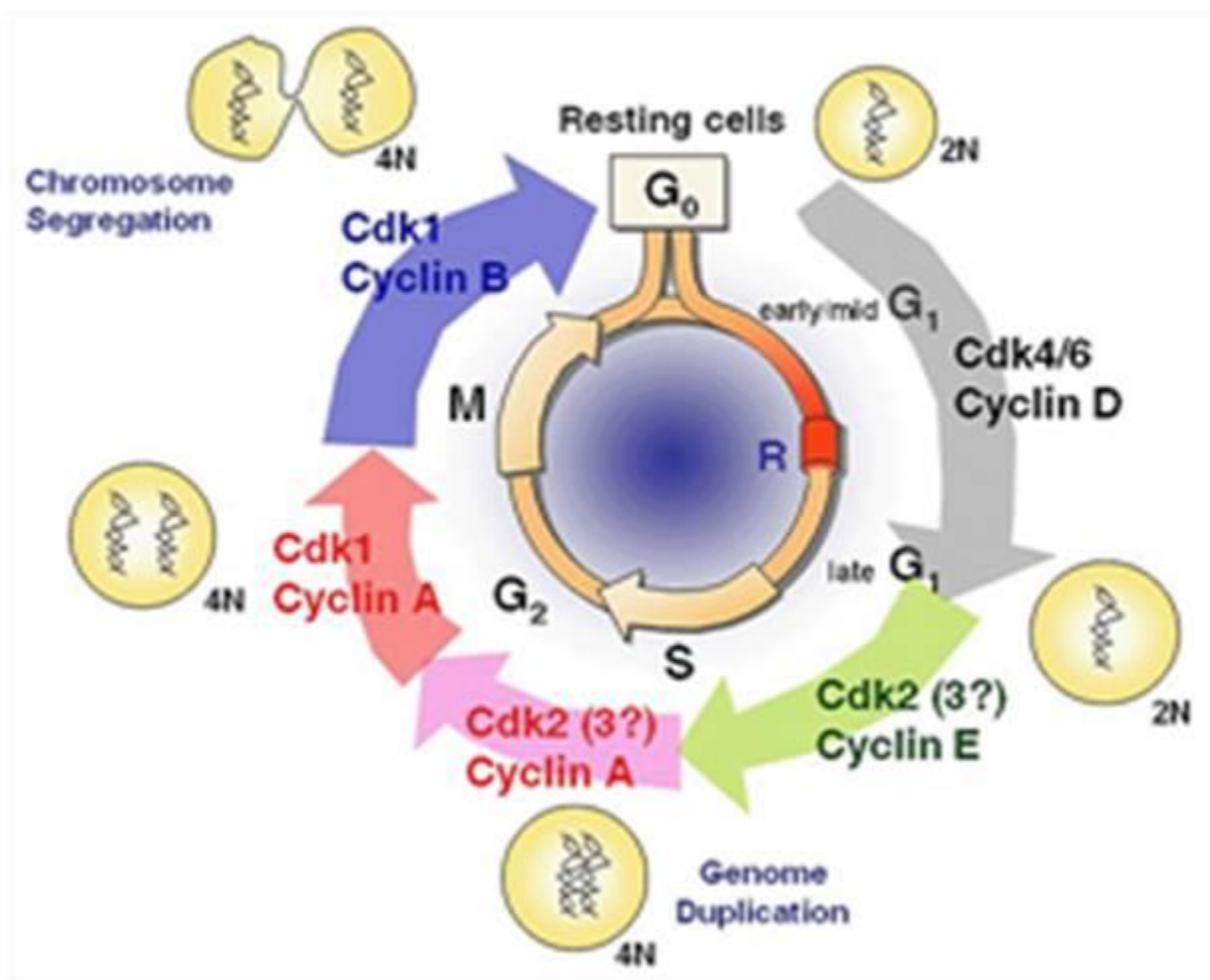
Immunità e tumori: tappe di una scoperta incompleta

- Burnet anni 1950: Immunosorveglianza e cancro
- Dume 1990: Immunoediting (l'immunità protegge dal cancro ma nel contempo può favorirne lo sviluppo)
- Schreiber 2010 : tre livelli di Immunoediting
 - eliminazione del tumore (prevale l'immunità)
 - fase di equilibrio (honey moon)
 - progressione e sopravvento del tumore (sbilanciamento)

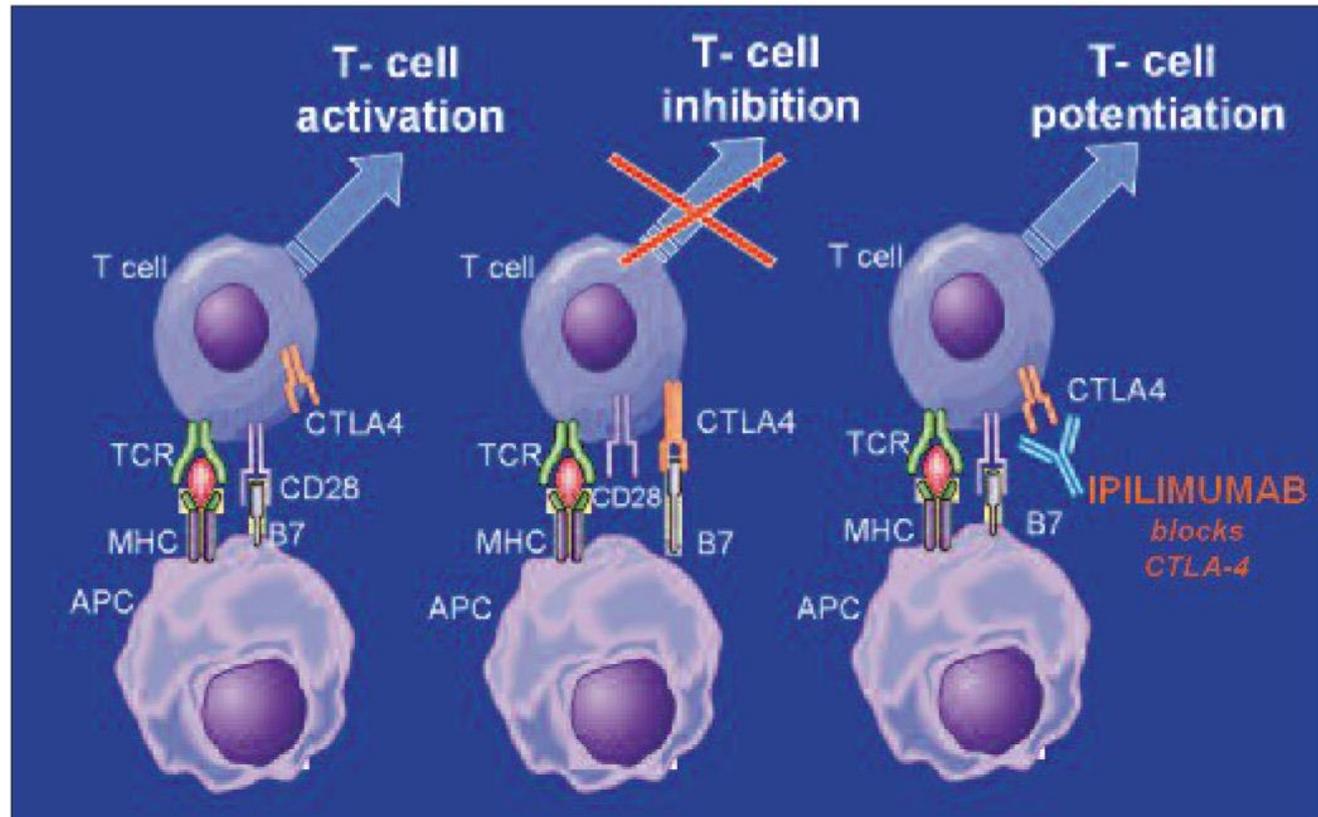
Immunoterapia

- Attiva naturale: nessun risultato
- Attiva artificiale: BCG nel ca vescica (????)
- Passiva naturale: nessun risultato
- Passiva artificiale: anti CTLA4 (Ipilimumab), anti PD1 (Nivolumab)
anti PDL1 (Pembrolizumab)

Cell Cycle progression and checkpoint control



IPILIMUMAB TAKES THE BRAKES OFF THE IMMUNE SYSTEM



By blocking the binding between CTLA4 and B7, this new type of drug allows the immune system to do its job
Source: Adapted from Lebbe et al, oral presentation 769O at ESMO 2008

Utilizzo dei CVC in Oncologia

Epidemiologia delle terapie che richiedono CVC in Oncologia

- 100% delle terapie immunologiche sono per via endovenosa
- 90% delle terapie di continuous care e di palliazione sono per via endovenosa
- 60% della chemioterapia è per via endovenosa
- 25% sotto forma di infusione continua o protratta
- <10% sono le terapie locoregionali
- <5% le terapie limb perfusion o organ perfusion
- terapie nutrizionali parenterali.

Caratteristiche farmacologiche che predicono la superiorità dell'infusione continua

FARMACO	PAZIENTE	TUMORE
FASE SPECIFICO	FUNZIONI ORGANICHE CONSERVATE	BASSA FRAZIONE DI CRESCITA
BREVE EMIVITA	BUON PERFORMAANCE STATUS	ASSORBIMENTO DEL FARMACO LENTO
AZIONE REVERSIBILE	ACCESSO CENTRALE AFFIDABILE	ESCREZIONE DEL FARMACO RAPIDA
BASSO VOLUME DI DISTRIBUZIONE		
FORMULAZIONE STABILE		
SOLUBILE IN PICCOLI VOLUMI		
TOSSICITA' CORRELATA AL PICCO DI CONCENTRAZIONE		

Schemi che prevedono l'infusione continua in Oncologia

- FOLFOX + BIOLOGICO
- FOLFIRI + BIOLOGICO
- FOLFOXIRI
- FU C.I.
- SCHEMI CON CIS PLATINO
- IFOSFAMIDE + MESNA
- TRABECTEDINA
- TAXOLO

TOSSICITA' LOCALE DEI CHEMIOTERAPICI

FARMACI VESCICANTI

- ANTRACICLINE
- ACTINOMICINA
- MITOMICINA
- ALCALOIDI DELLA VINCA
- TAXANI

FARMACI IRRITANTI

- ALCHILANTI
- ANTRACICLINE LIPOSOMIALI
- ETOPOSIDE
- SALI DI PLATINO
- IRINOTECAN
- TOPOTECAN

Terapia intraarteriosa: vantaggi in attività dei diversi farmaci

FARMACO	CLEARANCES (ML/MIN)	ESTRAZIONE EPATICA	VANTAGGIO TERAPEUTICO
FLUORODEOSSOURIDINA	15000	0,9	600
FLUOROURACILE	4000	20	80
PACLITAXEL	2200	88	350
ADRIAMICINA	900	2,2	8
CISPLATINO	400	1,8	3
MITOMICINA	600	1,5	4

Proprietà di un farmaco per via intraarteriosa

- Citotossicità proporzionale al livello di esposizione ($C \times T$)
- Capacità di determinare alte concentrazioni di farmaco a livello locoregionale e bassa a livello sistemico
- Elevata clearance corporea
- Elevata estrazione locale
- Tossicità locale minima
- Tossicità sistemica dose limitante

Concentrazione di farmaco a livello plasmatico e del liquido cerebro spinale

FARMACO	CONCENTRAZIONE LIQUOR/PLASMA
TIOTEPA	1
5 FLUOROURACILE	0.155
CISPLATINO	0.029
ETOPOSIDE	0.018
METHOTREXATE	0.01-0.03
6 MERCAPTOPURINA	0.27

Chemioterapia endoperitoneale caratteristiche ottimali del farmaco

- Nessuna tossicità a livello peritoneale
- Metabolismo rapido verso metaboliti non tossici
- Clearances peritoneale sufficientemente lunga
- Invece clearances rapida dal circolo generale
- Attività del farmaco verso il tipo istologico specifico
- Citotossicità correlata alla concentrazione del farmaco

Vantaggi farmacocinetici correlati alla somministrazione endoperitoneale

FARMACO	CONCENTRAZIONE PERITONEO/PLASMA
CISPLATINO	20
CARBOPLATINO	18
5FLUOROURACILE	298
PACLITAXEL	1000
ADRIAMICINA	474
MELPHALAN	93

Epidemiologia delle terapie che richiedono CVC in Oncologia

- 100% delle terapie immunologiche sono per via endovenosa
- 90% delle terapie di continuous care e di palliazione sono per via endovenosa
- 60% della chemioterapia è per via endovenosa
- 25% sotto forma di infusione continua o protratta
- <10% sono le terapie locoregionali
- < 5% le terapie limb perfusion o organ perfusion

Le terapie orali: un degno sostituto alle cure
per endovena?

Concetti fondamentali

- La nascita delle terapie a bersaglio molecolare ha fatto lievitare il numero dei farmaci orali.
- Le target therapies sono per il momento distinte in Ac Mo (endovenose) e in piccole molecole (orali). Entrambi sono farmaci recettoriali: i primi extracellulari e le seconde intra citoplasmatiche
- Sono entrambi farmaci ad assunzione cronica e si adattano bene ad una malattia, il cancro, che sta cronicizzandosi.
- Queste nuove esigenze hanno imposto un disegno rivoluzionario dei farmaci, soprattutto le piccole molecole che debbono avere un'ampia biodisponibilità.

Concetti fondamentali

- Le piccole molecole hanno lunga emivita (18 ore Imatinib, 70 ore Afatinib, 110 ore Sunitinib)
- Si identifica la dose come OBD e non con MTD
- L'assorbimento avviene attraverso la superficie del tratto gastroenterico, soprattutto il tenue
- L'assorbimento segue le regole della Costante di Ripartizione (CR) inteso come differenza tra differenza del pKa del farmaco e pH del microambiente.

Concetti fondamentali

- La diffusione del farmaco avviene secondo la legge di FICK
- Flusso molare = $(C_1 - C_2) D \cdot A / d$
- La permeabilità vasale è il primo elemento fondamentale per l'assorbimento e la diffusione del farmaco: massima permeabilità nei sinusoidi epatici e minima nei vasi dell'encefalo

Percorso farmacocinetico di un farmaco orale

- Assunzione per via orale
- Passaggio ininfluente a livello gastrico
- Apertura della capsula a livello duodeno-digiunale
- Assorbimento attraverso la mucosa intestinale
- Passaggio nel torrente circolatorio
- Afflusso nel sistema portale
- First hepatic passage
- Prima fase del metabolismo (generalmente attivante)
- Rientro nella circolazione sistemica
- Distribuzione nei diversi tessuti dell'organismo

Biodisponibilità

- Percentuale di dose somministrata che effettivamente entra nella circolazione sistemica ed è in grado di arrivare ai tessuti bersaglio.

Fattori influenzanti la biodisponibilità di un farmaco orale

- Stato funzionale dell'apparato digerente
- Condizioni fisiche ed età del paziente
- Composizione del contesto
- Velocità di transito attraverso stomaco e intestino
- Attività e composizione del microbiota
- Superficie di assorbimento
- Distribuzione nel circolo sanguigno
- Metabolismo epatico. Effetto primo passaggio
- Distribuzione nei tessuti
- Legame proteico
- Escrezione

Farmaci antitumorali orali e cibo

Assumere a stomaco pieno

- Capecitabina
- Endoxan
- Sunitinib
- I

Assumere a stomaco vuoto

- Erlotinib

Differenze Farmacologiche tra farmaci per via orale e per via endovena.

CARATTERISTICHE	VIA ORALE	VIA ENDOVENA
Erogazione farmaco	Semplice	Complessità variabile
Rischio di infezioni	-	++
Compliance Paziente	+++	+
Controllo tossicità	semplice	complesso
Assorbimento	molto complesso	-
Metabolismo	Complesso	Più lineare
Escrezione	Protratta	Rapida

Differenze Farmacologiche tra farmaci per via orale e per via endovena.

CARATTERISTICHE	VIA ORALE	VIA ENDOVENA
Progettazione farmaco	> Complessità	< complessità
Studi preclinici	Più lunghi	-
Interazione con cibo	+++	-
Interazione con farmaci	++	+
Biodisponibilità	Variabile, modificabile	Stabile
Descrizione F.Cinetica	3 Compartimenti	2 Compartimenti
Interf. disturbi digestivi	+++	+

BIODISPONIBILITA'

Concentrazione di farmaco disponibile nella circolazione sistemica.

$$F = \frac{\text{AUC dopo dose orale}}{\text{AUC dopo dose endovena}}$$

FARMACI ONCOLOGICI SOMMINISTRABILI PER OS

- ALCHILANTI: CTX, LPAM, Leukeran, Temozolomide
- ANTIMETABOLITI: MTX, Capecitabina
- ANTIBIOTICI: Idarubicina
- EPIPODOFILLOTOSSINE: Etoposide
- ALCALOIDI DELLA VINCA: Vinorelbina.

Original Research

Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours—a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit



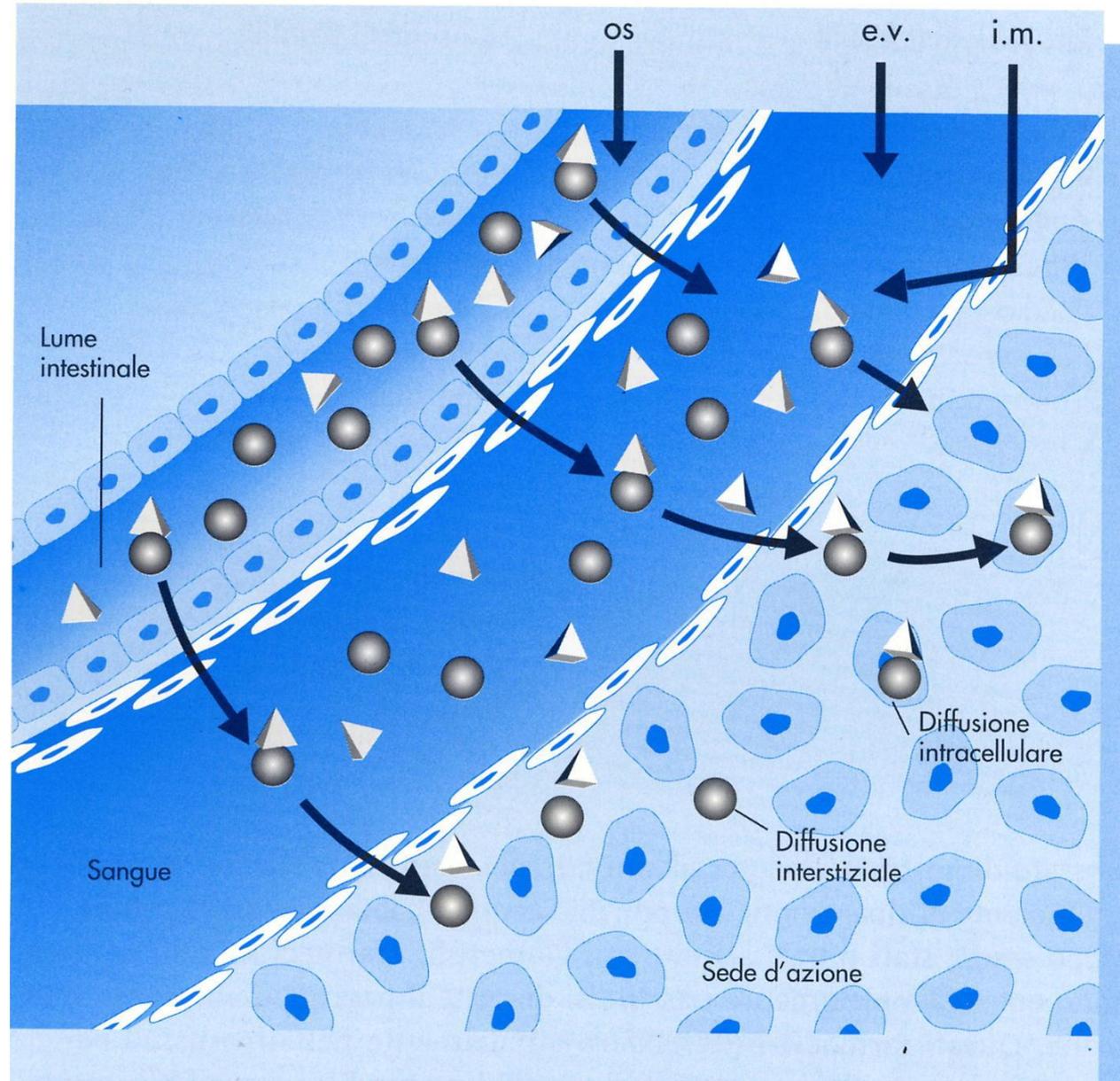
N. Grössmann ^{a,*}, J.C. Del Paggio ^b, S. Wolf ^a, R. Sullivan ^c,
C.M. Booth ^d, K. Rosian ^a, R. Emprechtinger ^a, C. Wild ^a

Farmaci approvati dal 2010 al 2018 AIFA

- **CT Endovena:** Pemetrexed, Trabectedina, Eribulina, Cabazitaxel
- **Biologici endovena:** TDM1, Aflibercept, Ipilimumab, Bevacizumab, Pazopanib.
- **Biologici Orali:** Lapatinib, Pertuzumab, Vemurafenib, Erlotinib, Cediranib, Everolimus, Abiraterone, Pazopanib, Axitinib
- **Check point inhibitors:** Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab

SCHEMA DI ASSORBIMENTO DEI CHEMIOANTIBIOTICI:

solo la forma ionizzata passa attraverso le membrane per diffusione passiva



Enzymatic Activation of Capecitabine

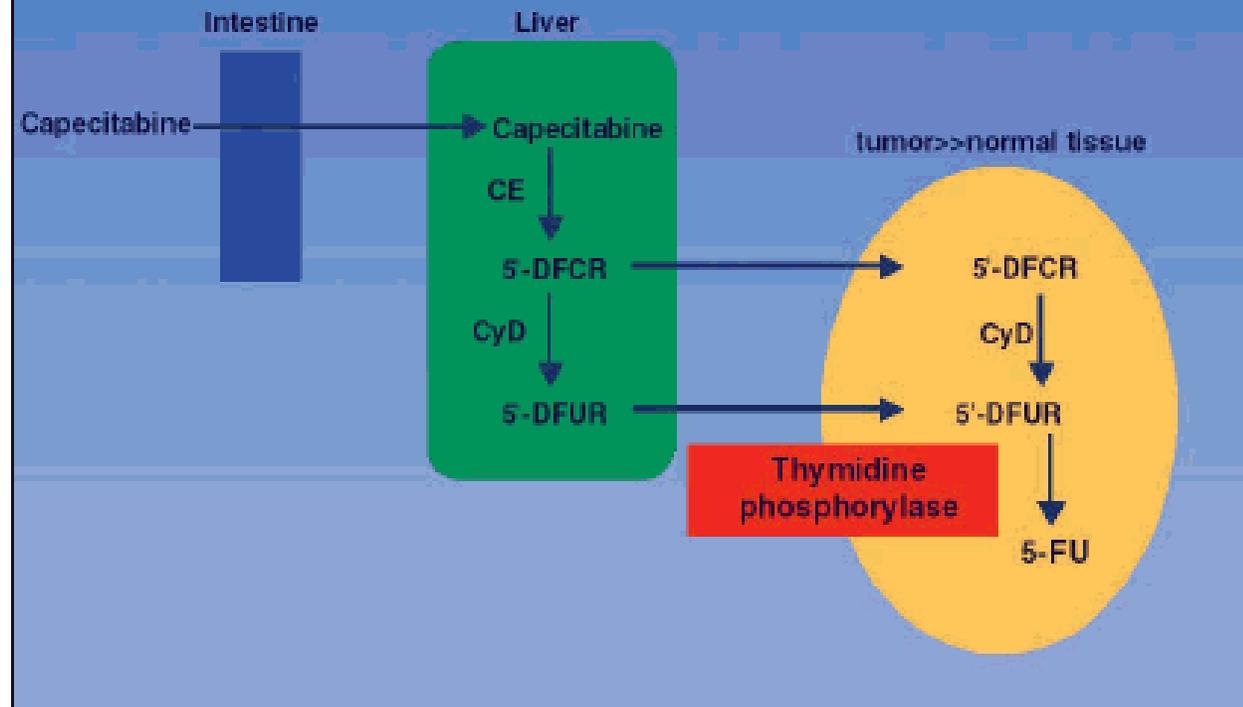


Figure 1. Enzymatic activation of capecitabine, which crosses the intestinal membrane and is converted to fluorouracil through a three-step activation process.

CE = carboxylesterase; CyD = cytidine deaminase; TP = thymidine phosphorylase;
5'-DFCR = 5'-deoxy-5-fluorocytidine; 5'-DFUR = 5'-deoxy-5-fluorouridine;
5-FU = fluorouracil.

Risultato indagine IEO 2014

- La CT orale è vista positivamente dalla maggioranza delle pazienti.
- Il 58% la ritiene vantaggiosa.
- Il 77% si sente meno ammalata
- Il 67% accetta meglio la malattia e la terapia.
- La maggiore compliance è presente nelle donne di età < 45 anni.

Patient Preferences for Oral Versus Intravenous Palliative Chemotherapy

By Geoffrey Liu, Edmee Franssen, Margaret I. Fitch, and Ellen Warner

J Clin Oncol 15:110-115. © 1997 by American Society of Clinical Oncology.

Do patients want them? *(103 patient with incurable cancer)*

Patient preference:

- ✓ 89% preferred oral chemotherapy

Reasons for preference:

- ✓ Convenience (male 65%; female 51%)
- ✓ Problems with IV lines (male 38%; female 68%)
- ✓ Previous IV CT problems (27%)
- ✓ Travel (12%)

Patient Preferences for Oral Versus Intravenous Palliative Chemotherapy

By Geoffrey Liu, Edmee Franssen, Margaret I. Fitch, and Ellen Warner

J Clin Oncol 15:110-115. © 1997 by American Society of Clinical Oncology.

Do patients want them? *(103 patient with incurable cancer)*

“Trade off”

-70% of pts were not willing to accept a lower RR

-74% of pts were not willing to accept a shorter duration of response

Aspetti farmacoeconomici: differenze tra terapie ev e orali

- **Costi diretti**: costo del farmaco, del personale, delle attrezzature, CVC, complicanze!!!.
- **Costi indiretti**: costi viaggio, parcheggio
- **Costi intangibili**: perdita ore di lavoro, di produttività del Malato e della Famiglia, tempi di attesa in ospedale.

COSTI DEL PERSONALE

Preparazione: farmacista, infermiere. (E.V.)

Somministrazione: medico infermiere. (E.V. OS)

Monitoraggio: infermiere, medico.(E.V.)

A. Colombo Università di Pavia

Aspetti farmacoeconomici

CONCLUSIONI

Nella terapia antitumorale orale:

- Vi è equivalenza nei costi diretti.
- Si riducono i costi indiretti.
- Si riducono i costi intangibili anche se sono sempre difficilmente valutabili.

A. Colombo Università di Pavia

Difficoltà nelle terapie orali

- Totale compliance del paziente.
- Difficoltà alla deglutizione.
- Presenza di diarrea e vomito.
- Terapie concomitanti.
- Adeguato addestramento e monitoraggio del paziente.
- Sensazione soggettiva di effettuare una terapia meno attiva.

Aderenza alla terapie: definizione

- Aderenza o compliance nei confronti di una terapia è la capacità e la possibilità di un Paziente di assumere un trattamento nel modo più fedele alla prescrizione.
- La non aderenza determina una minore possibilità di cura, una maggiore ospedalizzazione, un aumento di visite mediche, un aumento dei costi sanitari
- La non aderenza si concretizza con riduzione di dose, sospensione delle terapie, terapia erratica, scarso rispetto degli

ADERENZA ALLE TERAPIE : METODI DI MISURAZIONE

- Metodi diretti:
- terapia monitorata direttamente, concentrazione plasmatica del farmaco, misurazione del biomarker
- Metodi indiretti: questionari, diari dei pazienti, conteggio pillole, tempi di riciclo, valutazione della risposta clinica, contatto telefonico o visita domiciliare

Fattori predittivi di scarsa aderenza

- malattie asintomatiche o terapie adiuvanti
- inadeguato rapporto medico-paziente,
- scarso supporto della famiglia
- effetti collaterali ritenuti inaccettabili
- scarso credito alla terapia
- barriere economiche alla terapia
- complessità del trattamento.

Correttivi alla mancanza di aderenza

- Identificare le cause di scarsa aderenza, migliorare il rapporto e la comunicazione, fornire istruzioni per l'uso, creare gruppi di pazienti in cura, chiedere l'aiuto dei Farmacisti, formulazioni terapeutiche più facili, ridurre le assunzioni quotidiane.

Spunti di riflessione

Le terapie orali hanno sempre avuto un ruolo in Oncologia.

Dopo un periodo di eclisse, vi è una ripresa di interesse al riguardo, soprattutto con la necessità di trattamenti di mantenimento.

Non tutte le molecole sono formulabili per la terapia orale

Spunti di riflessione

Le terapie orali richiedono un maturo rapporto tra medico – infermiere – farmacista - paziente.

Le terapie endovena restano comunque insostituibili.

L'analisi Farmacoeconomica è complessa, non esaustiva, ma sembra orientare verso un vantaggio delle terapie orali.