SOCIETA' ITALIANA DI FARMACIA OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI DELLE AZIENDE SANITARIE

Azienda Sanitaria Ospedaliera S.Croce e Carle Cuneo

IL RUOLO DEL FARMACISTA OSPEDALIERO

Dr.ssa Lucia Infante

ASO S. Croce e Carle - Cuneo

SICUREZZA EFFICACIA QUALITA'

RESPONSABILITA'

MULTIDISCIPLINARIETA'

SICUREZZA

EFFICACIA

Rete oncologica

PDTA parte di terapia medica

GIC discussione sui casi più complessi

→ Linee successive
→ Trials clinici o usi terapeutici
→ Off-label

collaborazione tra Farmacie Ospedaliere

ACCESSO AL FARMACO – ASO S. Croce

Richiesta d'uso da parte del Responsabile dell'Oncologia

Il farmaco inizia ad essere usato prima della discussione in CFI

CFI valuta l'inserimento in Prontuario per le indicazioni registrate

INDICAZIONI - nivolumab

ITALIA

Carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

OPDIVO è indicato per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico dopo una precedente chemioterapia negli adulti.

Carcinoma a cellule renali (RCC)

Melanoma

EMA

Linfoma di Hodgkin (cHL)

INDICAZIONI- pembrolizumab

ITALIA Melanoma

EMA

KEYTRUDA in monoterapia è indicato 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) ≥ 50 % in assenza di tumore positivo per mutazione di EGFR o per ALK.

KEYTRUDA in monoterapia è indicato nel trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico negli adulti il cui tumore esprime PD-L1 con TPS ≥ 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

Le principali fasi del processo terapeutico

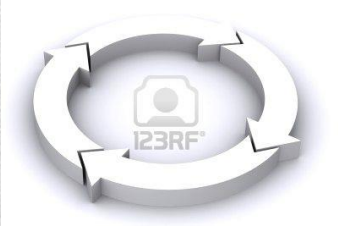
Preparazione

Distribuzione

Prescrizione

Somministrazione

Farmacopea



D.Lgs 81\08

Gestione Rischio Clinico

PRESCRIZIONE

REGISTRO AIFA

IMPOSTAZIONE DI SCHEMI CONDIVISI
(schemi semplici, monoterapie g1 senza premedicazioni)

SCHEMI DIVERSI PER

- USO IN LABEL
- USO OFF-LABEL (citazione letteratura a supporto e autorizzazione CFI)
- SPERIMENTAZIONI
- USI TERAPEUTICI

PRESCRIZIONE-principi attivi

Dossier - TABELLA CONFEZIONE FARMACO

Codice	Descrizione Confezione - Dispositivo	Farmaco - Dispositivo	Azienda produttrice	Classe	Codice Ministero San
148750	NIVOLUMAB-ONCO272-100MG/10ML F	NIVOLUMAB-STUDI	ONCO272		SPE000122
148731	NIVOLUMAB-UT-100MG/10ML#SC1942	NIVOLUMAB-UT	SC1942(EMATO 218)		SPE000090
148710	NIVOLUMAB-UT-100MG/10ML#IO1955	NIVOLUMAB-UT	IO1955(ONCO257)		SPE000058
148709	NIVOLUMAB-UT-100MG/10ML#BA196(	NIVOLUMAB-UT	BA1960(ONCO243)		SPE000056
148705	NIVOLUMAB-UT-100MG/ML#AE1968-E	NIVOLUMAB-UT	AE1968-EMATO218		SPE000047
148698	NIVOLUMAB-UT-100MG/ML#RA1965(C	NIVOLUMAB-UT	RA1965(ONCO257)		SPE000036
148694	NIVOLUMAB-UT-100MG/10ML#CL1948	NIVOLUMAB-UT	CL1948(ONCO256)		SPE000035
148697	NIVOLUMAB-UT-100MG/10ML#MA195	NIVOLUMAB-UT	MA1957(ONCO243)		SPE000034
148676	NIVOLUMAB-UT-100MG/10ML#MM194	NIVOLUMAB-UT	MM1942(ONCO243)		SPE000024
148675	NIVOLUMAB-UT-100MG/10ML#DL1957	NIVOLUMAB-UT	DL1957(ONCO243)		SPE000023
148684	INFUS 1F 10ML 10MG/ML	OPDIVO	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	N	044291021
148685	INFUS 1F 4ML 10MG/ML	OPDIVO	BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY	H	044291019

Ricerca

Selezione: Farmaco | Nome Confez. | Cod. Confez. | AIC | Principio attivo | Pharmacode

ATC | Classe

NIVOLUM

Azienda Farmaceutica

Validato | Cerca

Farmaco | Dispositivo Medico | Tutti

Dossier - TABELLA CONFEZIONE FARMACO

Codice: 148705 | Cod. Magazzino Az.: EAE1968 | Cod. Patologia: | Codice EAN: | Codice EMEA:

Descrizione Confezione: NIVOLUMAB-UT-100MG/ML#AE1968-EMATO218

Farmaco: NIVOLUMAB-UT | Principio Attivo Confez.: NIVOLUMAB-UT

Codice interno ditta farm.: | Codice prodotto di base (solo per farmaci generici): | Codice prodotto di riferimento:

Codice Min. Sanità AIC: SPE000047 SPE00001F | Sostituisce il Codice AIC: | Sostituito dal Codice AIC:

codice ATC: L01XC17 | Codice nomenclatore tariffario: | Codice merceologico Degrassi:

Classe: | Commercio Farmaceutico: | Stato Farmaceutico:

Data registrazione: | Data Regime SSN: | Data inizio commercio:

Prezzo confezione: 0,00000 | Prezzo medio: 0,00000 | Nel Prontuario dal: | Nel Prontuario fino al:

Tempo stabilità ricostituito: 30 MIN | Temperatura conserv. ricostituito: 2-8 C | Azienda Produttrice: AE1968-EMATO218

Tempo stabilità diluito: 24 ORE | Temperatura conserv. diluito: 2-8 C | Fotosensibile ☑ | Infondere a riparo dalla luce ☐

Farmaco ad alto costo ☐

Concentrazione Diluito Min: 0,350 | Max: 10,000 mg/ml | t. medio preparaz. (minuti): 0 | Presente su Registro AIFA ☐

Link scheda tecnica: | Umidità: 0,0 % | Nel prontuario reg. ☐

Link foglio illustrativo: | Um Scarico: NR | Uso Sperimentale ☐

Uso Compassionevole ☐

Principi Attivi

Nr	Principi Attivi	Val.P.	Pz.C.	Prev.	Q.tà P.A.	U.M.	% P.A.	Vol. Finale	U.M.	Concent.	UM	Dens.	%Sc.P.
1	NIVOLUMAB-UT	☑	1	☐	100,000	MG	0,00	10,000	ml	10,0000	mg/ml	0,000	0

Ultima modifica: 25-01-2017 Alle ore: 12:36:31 Effettuata da: GRANDEELISABI

☑ Validato

Aggiungi Principio attivo

Cancella Principio attivo

Ok

Annulla

PRESCRIZIONE-schemi terapeutici

Dossier - SCHEMA PROTOCOLLO CHEMIOTERAPIA

Codice Schema	Descrizione Schema	Attivo	Farm.
OK MELANOMA NIVOLUMAB 1° CICLO	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GIORNI	✓	✓
OK MELANOMA NIVOLUMAB CICLI SUCC	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GIORNI	✓	✓
OK-NIVOLUMAB 1° CICLO@	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GIORNI	✓	✓
OK-NIVOLUMAB CICLI SUCC@	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GIORNI	✓	✓
OK-NIVOLUMAB-USO-COMPASSIONEVOLE-EMAT0218	NIVOLUMAB	✓	✓
OK-POLM: NIVOLUMAB 1° CICLO	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GIORNI	✓	✓
OK-POLM: NIVOLUMAB CICLI SUCC	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GIORNI	✓	✓
OK-POLM: NIVOLUMAB-USO-TERAPEUTICO-SUCC	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GIORNI	✓	✓
OK-TC: ONCO272-BRACCIO-A-NIVO+IPI-1° CICLO?	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GG IPILIMUMAB 1 MG/KG OGNI 42GG (CA 209-651)	✓	
OK-TC: ONCO272-BRACCIO-A-NIVO+IPI-CICLI SUCC?	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GG IPILIMUMAB 1 MG/KG OGNI 42GG (CA 209-651)	✓	
OK-URO: NIVOLUMAB 1° CICLO	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GIORNI	✓	✓
OK-URO: NIVOLUMAB CICLI SUCC	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GIORNI	✓	✓
OK-URO: NIVOLUMAB-USO-TERAPEUTICO-SUCC	NIVOLUMAB 3MG/KG OGNI 14 GIORNI	✓	✓

Selezione: Per Descrizione | Per Codice | Per Principio | Per Protocollo | Per Sede | Cod. Id | Non Att. | Att. | Tutti — Cerca

NIVOLUM

Stato Farmacia: ...

ICD9CM

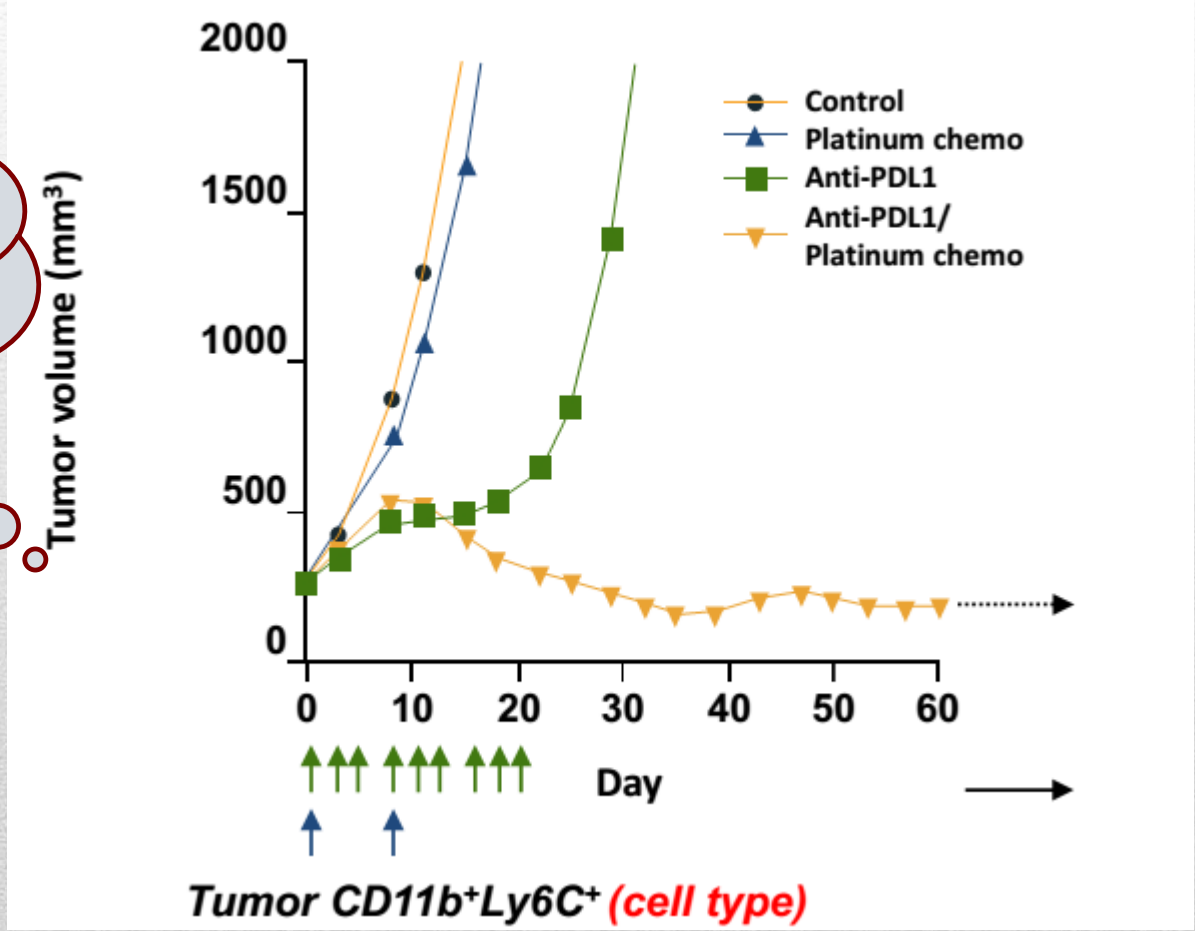
Tipo Schema: Standard | Eccezione | Entrambi — Più Righe

Reparto: (1,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16, ... Tutti

100% - 17/17

Chemotherapy as immunotherapy: *effect of platins on preclinical efficacy and immunobiology*

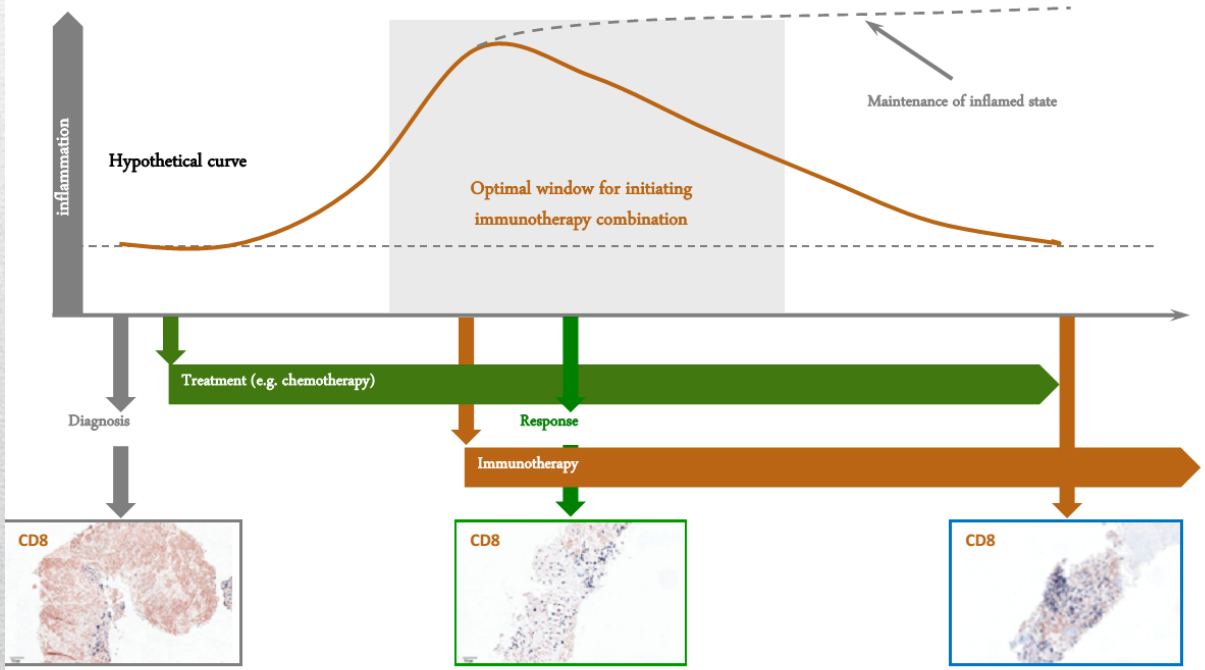
SCHEMI SEMPLICI… ANCORA PER POCO



Early data suggests that anti-PD-L1 may combine with chemotherapy in NSCLC (& TNBC)

ASCO 2015

Simultaneous combinations may help to maintain and extend tumor inflamed state



CD8 staining images are illustrative

QUALITA'

risorsa organizzativa e professionale

SISTEMA DI ASSICURAZIONE DELLA QUALITÀ (SAQ)

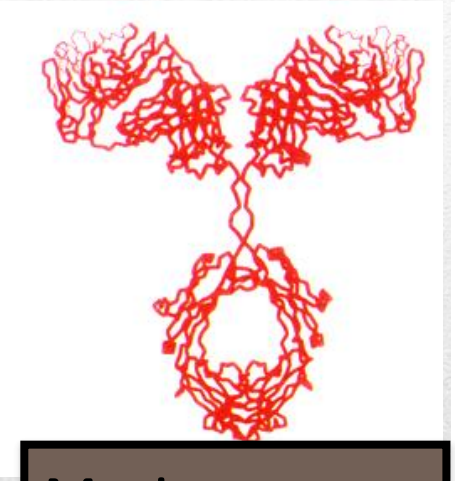
1. Responsabilità (chi fa cosa)
2. Pianificazione (che cosa bisogna fare)
3. Documentazione delle attività (come si fa e cosa si è fatto).

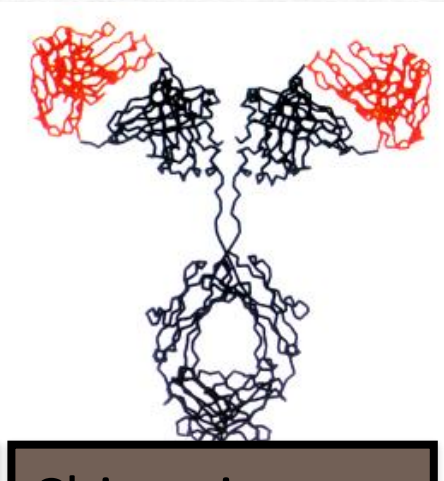
- ✓ possibilità di ripetere la preparazione e limitare gli errori
- ✓ salvaguardia della sicurezza del paziente
- ✓ innalzamento degli standard di sicurezza per i lavoratori
- ✓ riferimento per le responsabilità legali, a tutela della loro professionalità sia del medico prescrittore che del farmacista preparatore
- ✓ supporto imprescindibile per il governo clinico ed economico

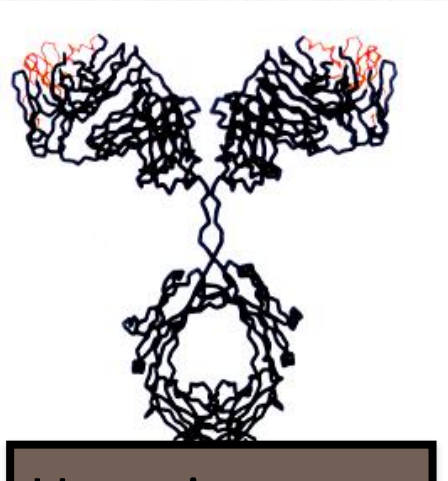
Tipi di anticorpi

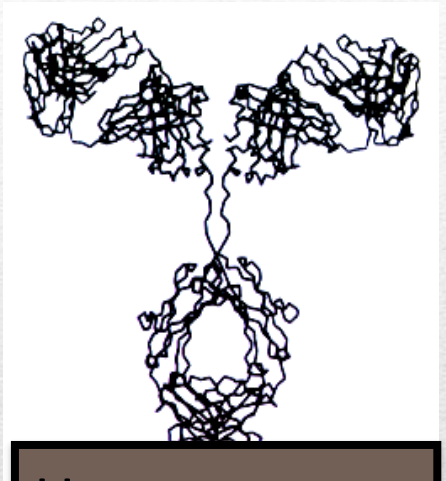
Pembrolizumab
Atezolizumab

Nivolumab









Murino	Chimerico	Umanizzato	Umano
Alta immunogenicità; Interazioni deboli con le proteine del complemento → poco efficiente; Bassa emivita.	**Dominio variabile murino e dominio costante umano; Riduce immunogenicità e aumenta emivita**	**Con regione ipervariabile murina e restante umana (95%).**	**Completamente umani, prodotto attraverso phage display o topi transgenici**

GUIDANCE ON THE SAFE HANDLING OF MONOCLONAL ANTIBODY (MAB) PRODUCTS

4th Edition

January 2008

© NHS Pharmaceutical Quality Assurance Committee

1.5 There is a **theoretical risk of operator sensitisation** to these products as they are proteinaceous nature. **This sensitisation may not be related to the total cumulative exposure of the operator**. Those involved in the preparation and administration of MAB's should be made aware advised on sensible precautions. **However, there is currently little evidence** to suggest that this is a problem in practice at this time with the licensed products currently in therapeutic use. However, serious idiopathic adverse drug reactions have been seen with monoclonal antibodies in trials.

1.6 **Production methods of some products may leave traces of non-human protein elements murine – which may also potentially cause operator sensitivity on repeated exposure.**

Australian consensus guidelines for the safe handling of monoclonal antibodies for cancer treatment by healthcare personnel

Publication date: 22 April 2014
Document version: 1.0

Safe-handling to minimise or eliminate staff exposure is only one reason why these molecules may be prepared in hospital pharmacy clean-rooms. Considerations regarding aseptic technique to prevent accidental microbial contamination, complexity of dosing, maintenance of molecule integrity and financial expense (in order to reduce wastage) are also taken into account with decisions regarding bedside versus pharmacy preparation of these drugs.

I RISCHI PER L'OPERATORE

- Il rischio per il personale deriva essenzialmente dall'inalazione di aerosol che si formano durante l'allestimento, la somministrazione e la contaminazione delle superfici
- In assenza di studi pubblicati, il risk-assessment dell'esposizione a lungo termine ai MAB deve essere estrapolato dai dati relativi al loro impiego in terapia
- Date le suddette premesse i rischi potrebbero essere i seguenti:

1. Formazione di anticorpi che potrebbero causare reazioni allergiche di varia severità
2. Gli anticorpi sviluppati potrebbero inficiare un eventuale trattamento del personale sanitario che dovesse sviluppare condizioni che necessitassero un trattamento
3. Stimolazione del sistema immunitario con conseguente produzione di citochine e danno citotossico diretto.

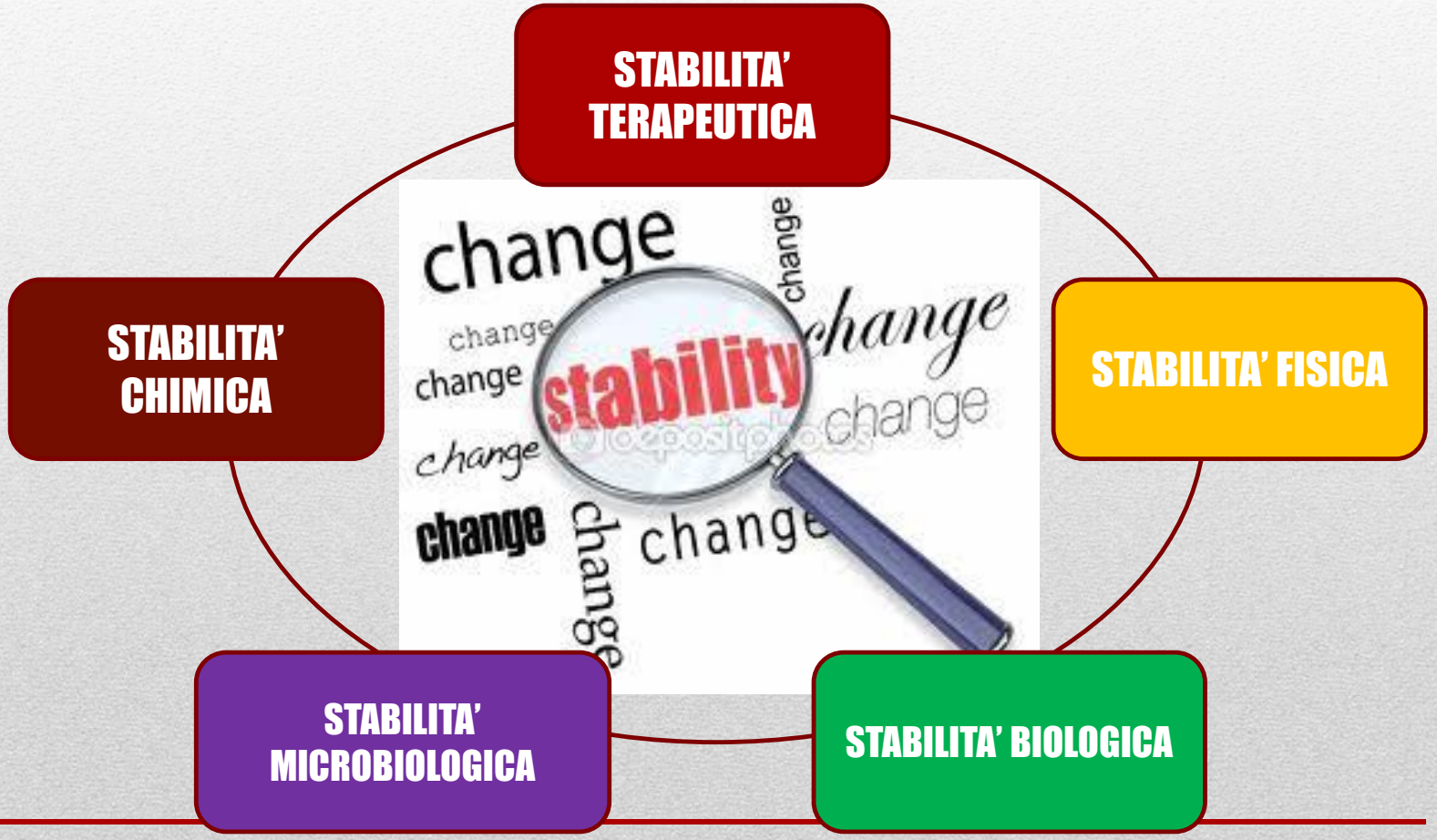
- ✓ Non esistono dati di sicurezza per tutti i MAB
- ✓ I singoli MAB hanno diversi bersagli molecolari e profili di tossicità a dosi terapeutiche
- ✓ Tutti i MAB possiedono proprietà molecolari simili e sono stati quindi considerati avere simile rischio di internalizzazione.

Ciò è stato considerato fondamentale per la valutazione del rischio di esposizione occupazionale raccomandando una logica di classe piuttosto che procedure di gestione specifiche per ciascun agente

Allestimento con tecnica asettica utilizzando tutti i DPI per minimizzare l'esposizione professionale

- ✓ Cappa a flusso laminare verticale
- ✓ Guanti sterili
- ✓ Camice sterile TNT
- ✓ Dispositivi a circuito chiuso

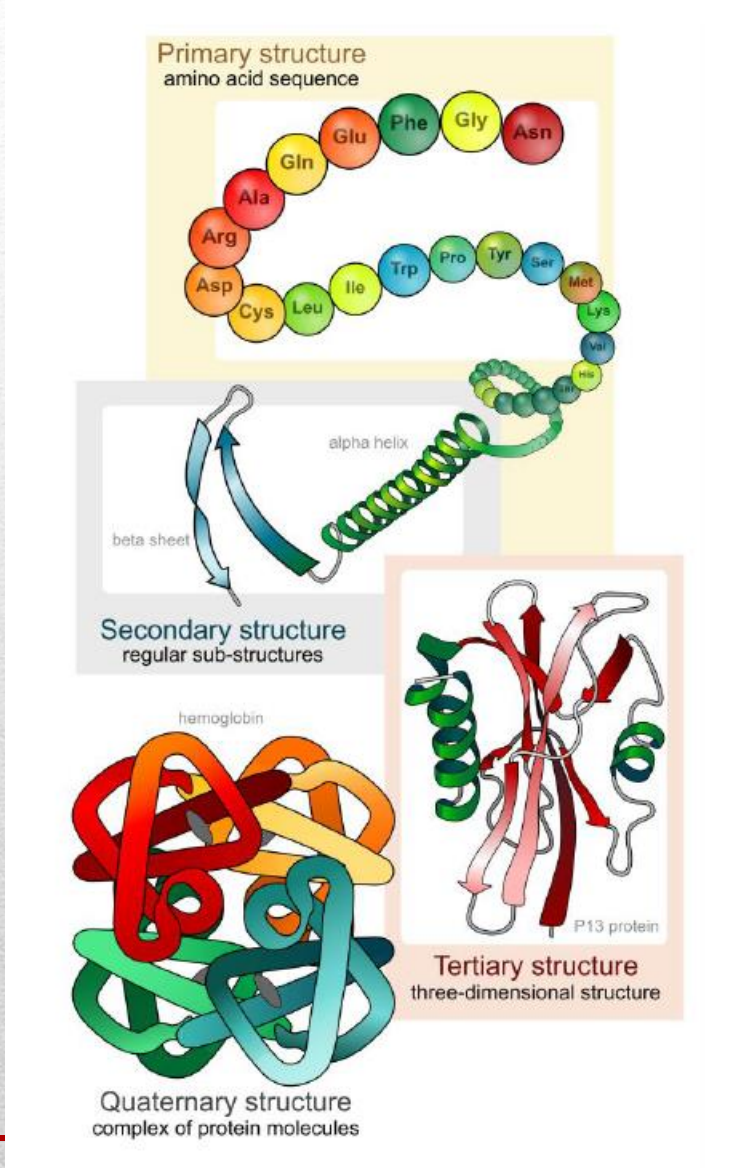
Il Farmacista nell'assegnazione della data limite per l'uso delle preparazioni deve prendere in considerazione gli elementi critici che possono compromettere l'adeguatezza terapeutica del trattamento e la sicurezza della terapia.



Particolarità farmaceutiche dei FARMACI BIOLOGICI

natura proteica

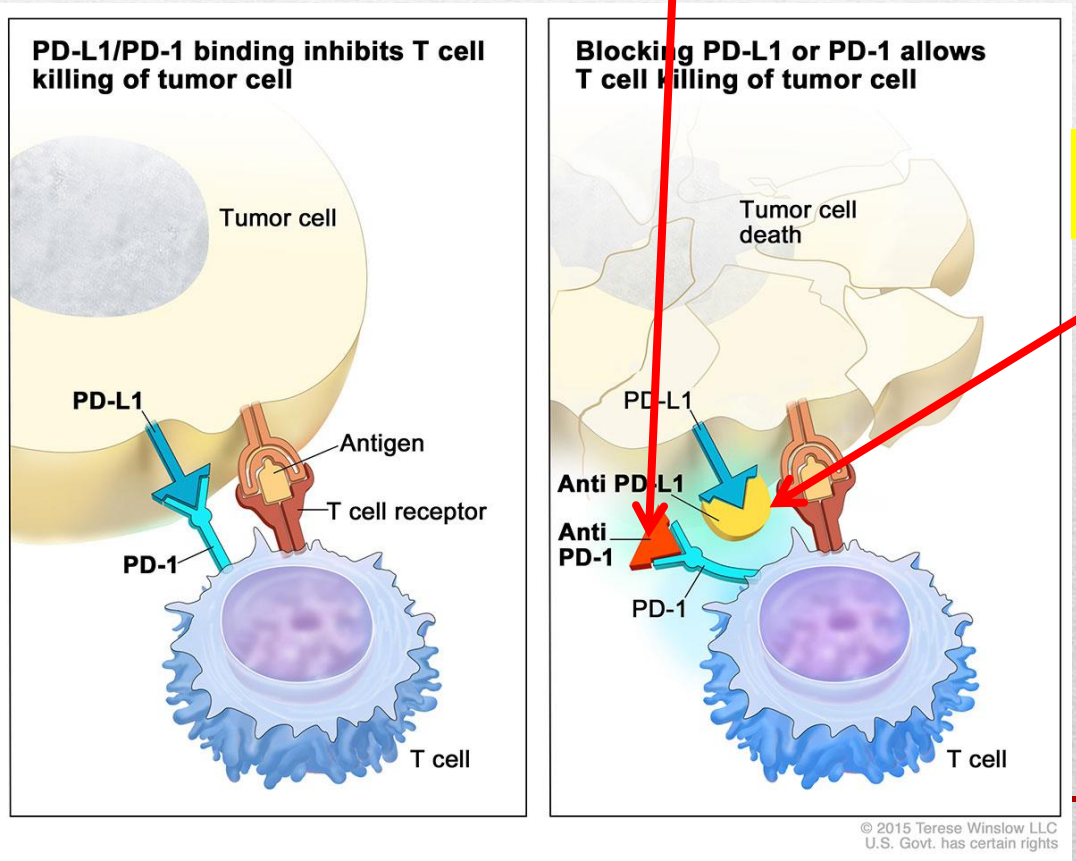
La conformazione proteica può cambiare anche per deboli stress

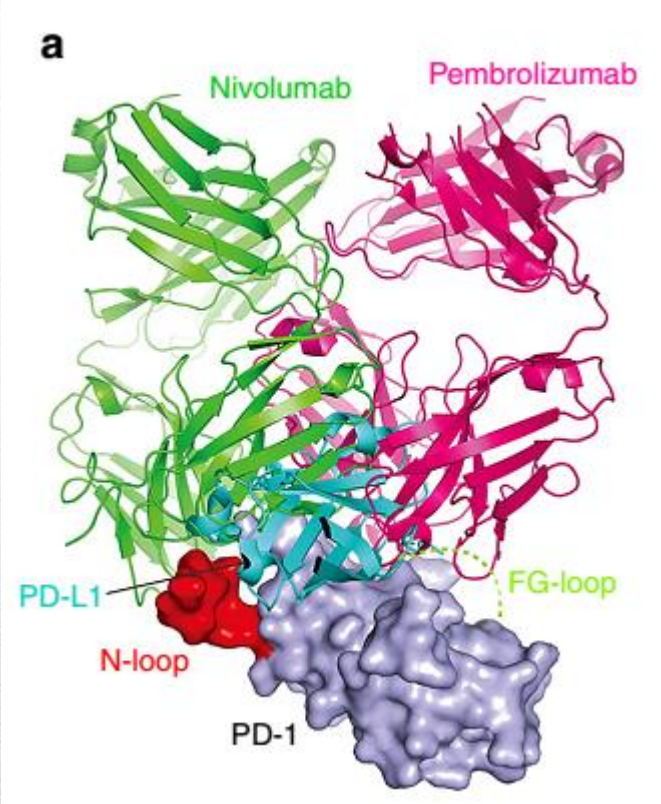


TARGET MOLECOLARI

PEMBROLIZUMAB
NIVOLUMAB

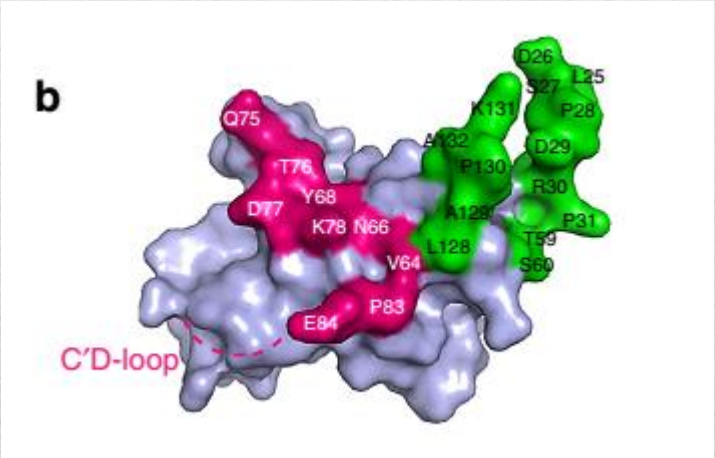
ATEZOLIZUMAB





Superposition of PD-1-nivolumab-Fab, PD-1-pembrolizumab-Fab with the PD-1-PD-L1 complex structure.

Nivolumab and pembrolizumab bind to PD-1 in two different orientations with some clash regions.



Binding surface of PD-1 by nivolumab or pembrolizumab. The binding residues in contact with nivolumab are coloured in green, whereas residues in contact with pembrolizumab are coloured in magenta.

NATURE COMMUNICATIONS | 8:14369 | DOI: 10.1038/ncomms14369 | www.nature.com/naturecommunications

STABILITA' FISICA

- denaturation of tertiary structure – disruption of bonds essential for native configuration
- self-association into dimers, tetramers or larger aggregates

L'aggregazione ha le maggiori implicazioni su efficacia e sicurezza

PERDITA DI ATTIVITÀ ED AUMENTO IMMUNOGENICITÀ
Gli aggregati possono portare effetti collaterali come embolie se la via è ev, conseguenze gravissime per vie intratecale, intraoculare, intraarteriosa

Una delle cause più sottovalutate di aggregazione è la sollecitazione meccanica causata ad esempio da una rapida aspirazione in siringa o da un trasporto non idoneo

STABILITA' CHIMICA

- disulphide formation and exchange
- deamidation
- isomerisation
- oxidation
- crosslinking – non-reducible
- formation of acidic and basic species - fragmentation

Formazione di prodotti di degradazione che possono aumentare l'immunogenicità

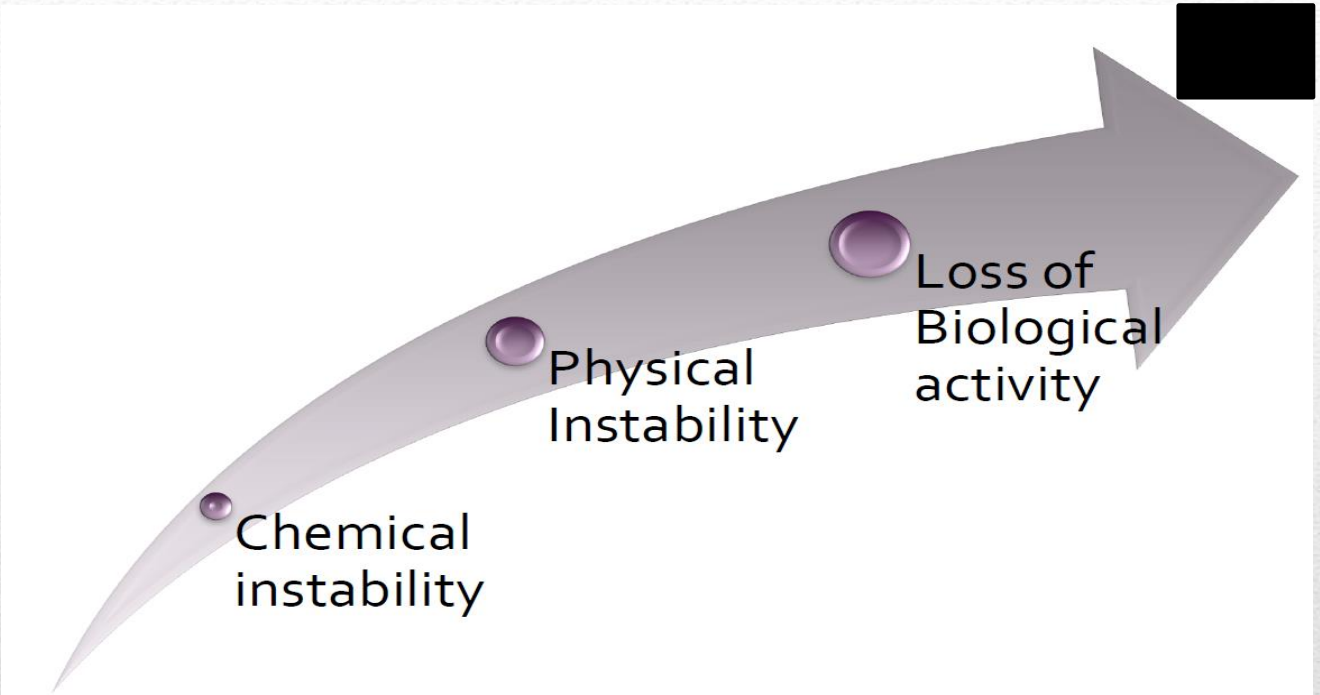
Fattori che influenzano la degradazione

- Temperature
- Freezing
- pH extremes
- Surfactants
- Pressure
- Shaking \ Shearing
- Light (uv)
- Metals
- Oxygen
- Presence of water
- Absence of water
- Denaturants
- Excipients
- Interfaces

STABILITA' BIOLOGICA

complementare ad una buona analisi chimico-fisica

La determinazione dell'attività farmacologica attraverso test biologici non deve essere considerata da sola come indicazione stabilità, tenendo conto della sua variabilità analitica intrinseca e della sua incapacità di rilevare bassi livelli di prodotti di degradazione o aggregati che possono indurre gravi reazioni anafilattiche o insufficienza renale.



Fondamentale un training specifico dei tecnici preparatori

TRASPORTO

Ministero della Salute

Raccomandazione n. 14, ottobre 2012

RACCOMANDAZIONE PER LA PREVENZIONE DEGLI ERRORI IN TERAPIA CON FARMACI ANTINEOPLASTICI

Nei capitolati tecnici vanno richieste consegne separate per i prodotti citotossici ed una descrizione delle caratteristiche dei trasporti dalla ditta produttrice o dal grossista al luogo di utilizzo per un trasporto sicuro.

c) Mantenimento di temperatura. Un'attenzione particolare va attribuita ai farmaci antineoplastici di origine biologica, per i quali devono essere garantiti il mantenimento di temperature particolari (*cold chain*) e il trasporto con bassa vibrazione, ottenibili con sistemi certificati di imballaggio e di consegna idonea.

TRASPORTO

A bassa vibrazione

A temperatura controllata

→ **Dalla ditta all'ospedale**

→ **Tra la Farmacia e il reparto di destinazione**

TRASPORTO

8.3.2013 IT Gazzetta ufficiale dell'Unione europea

Linee guida

del 7 marzo 2013

sulle buone pratiche di distribuzione dei medicinali per uso umano

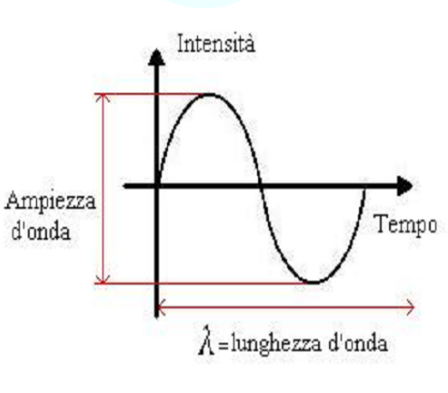
(2013/C 68/01)

Indipendentemente dal mezzo di trasporto, deve essere possibile dimostrare che i medicinali non sono stati esposti a condizioni che potrebbero compromettere la loro qualità e di integrità. Per la pianificazione del trasporto va applicato un approccio basato sui rischi.

LE MODALITA' DI TRASPORTO DEVONO ESSERE VALIDATE!!!

TRASPORTO

- FREQUENZA
  (n° di oscillazioni al sec, Hz)
- LUNGHEZZA D'ONDA (λ)
- AMPIEZZA (m)
- VELOCITA' (m/s)
- ACCELERAZIONE (m/s^2)
- ASSE DI INGRESSO (X, Y, Z)



ALLESTIMENTO

NIVOLUMAB: soluzione concentrata

La concentrazione finale deve essere compresa tra **1 e 10 mg/mL**.
Per diluire il concentrato di OPDIVO è possibile utilizzare fisiologica o glucosata al 5%

fotosensibile

STABILITÀ CHIMICA E FISICA
24 ore a 2°C -8°C protetto dalla luce
massimo di 4 ore (inclusa somministrazione) a 20°C-25°C con luce ambientale

Apprezzabile overfilling del 10% di prodotto non dichiarato in scheda tecnica

ALLESTIMENTO

Pembrolizumab: polvere da ricostituire
(in RCP EMA ANCHE SOLUZ CONC)

Aggiungere asetticamente 2,3mL diacqua per preparazioni iniettabili fino a ottenere una soluzione di 25mg/mL

La concentrazione finale deve essere compresa tra **1 e 10 mg/mL**.
Per diluire KEYTRUDA è possibile utilizzare fisiologica o glucosata al 5%

STABILITÀ CHIMICA E FISICA
24 ore a 2°C -8°C
massimo di 6 ore a 20°C-25°C. Se refrigerato. Prima della somministrazione portare preparazione a T ambiente

In RCP : ogni flaconcino contiene un eccesso di prodotto di 10mg (0,4mL) …purtroppo non si recupera tutto

SOMMINISTRAZIONE

OPDIVO in monoterapia La dose raccomandata di OPDIVO è di 3 mg/kg

somministrato per via endovenosa in un periodo di 60 minuti ogni 2 settimane

filtro in linea, sterile, apirogeno, a basso legame proteico con dimensione dei pori da 0,2 a 1,2 µm.

La dose raccomandata di KEYTRUDA è di:

- ✓ 200mg per NSCLC non precedentemente trattato con chemioterapia.
- ✓ 2mg/kg per NSCLC precedentemente trattato con chemioterapia

somministrato mediante infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane

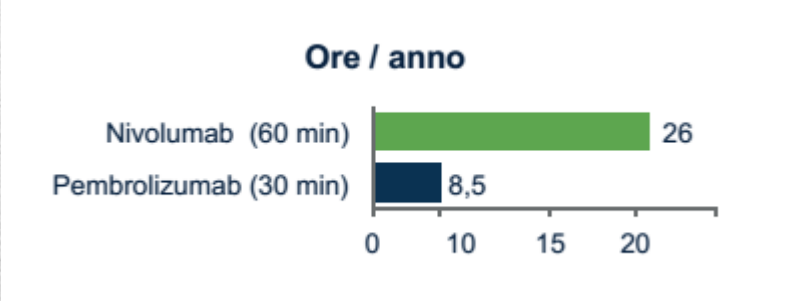
filtro in linea o aggiuntivo sterile, apirogeno, con bassa capacità di legame proteico di dimensioni comprese tra 0,2 e 5µm.

Tempo cappa vs occupazione poltrone

Tempo per la preparazione

OPDIVO 5 minuti
KEYTRUDA 6-7 minuti (ricostituzione polvere)

Occupazione poltrone



Raccomandazione n. 14, ottobre 2012

Impiegare estesamente l'informatica per tutti i raccordi organizzativi (es. prescrizioni collegate all'occupazione delle poltrone di Day Hospital).

Profilo

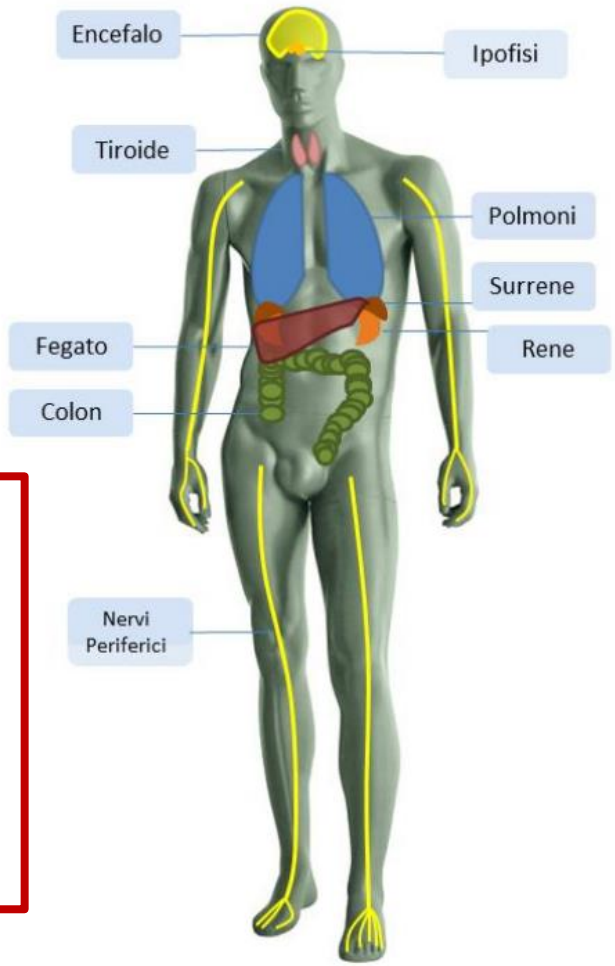
- ✓ Il profilo farmacocinetico dei due farmaci è comparabile
- ✓ Il metabolismo è di tipo catabolico (no interazioni metaboliche)
- ✓ Per entrambe I farmaci non sono state osservate tossicità dose-limitanti e non è stata definita la massima dose tollerata
- ✓ Le schedule ottimali sono state definite in base alla farmacodinamica ed agli effetti clinici

SAFETY

Figura 4

Organi potenzialmente interessati da reazione autoimmune in corso di immunoterapia:

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

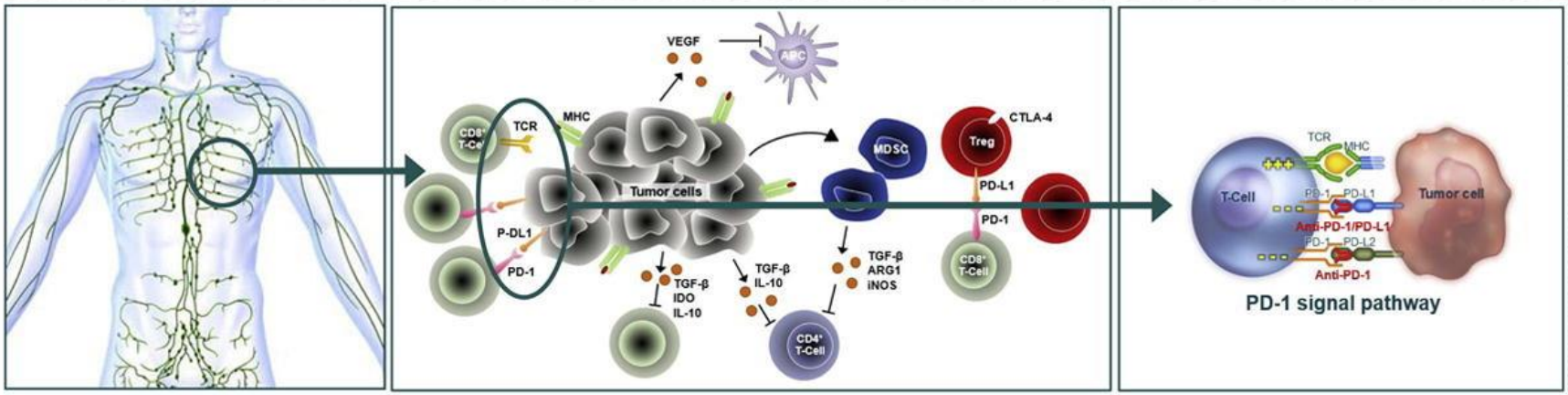


- Immune-mediated adverse drug reactions of grade 3–4 occur in up to 2% in the standard organ classes
- Early diagnosis and treatment is a key to manage immune-mediated adverse events.
- Most immune-related adverse events are clinically well-manageable by use of systemic corticosteroids.
- Anti-PD-1 therapy restart is indicated after recovery of events of mild or moderate severity.

Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy

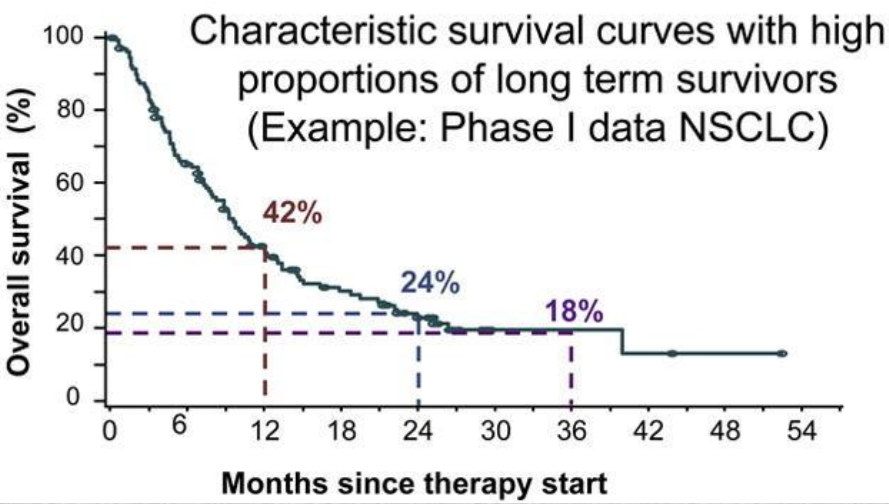
T.K. Eigentler et al. / Cancer Treatment Reviews 45 (2016) 7–18

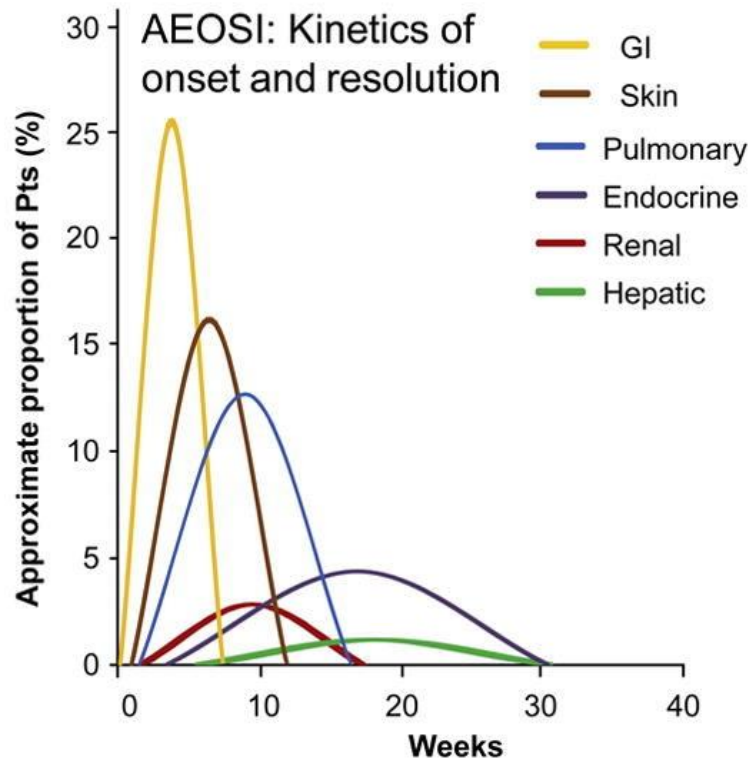
Based on pooled data from pivotal trials as reported by the European Medicines Agency, the present paper reviews incidences and kinetics of onset and resolution of immune-mediated "adverse events of specific interest" (AEOSI) of both approved PD-1 inhibitors nivolumab and pembrolizumab. In general, the severity of AEOSI is mild to moderate (grade 1–2); the frequency of immune-mediated but also idiopathic grade 3–4 adverse drug reactions is $\leqslant$2% for any event term.



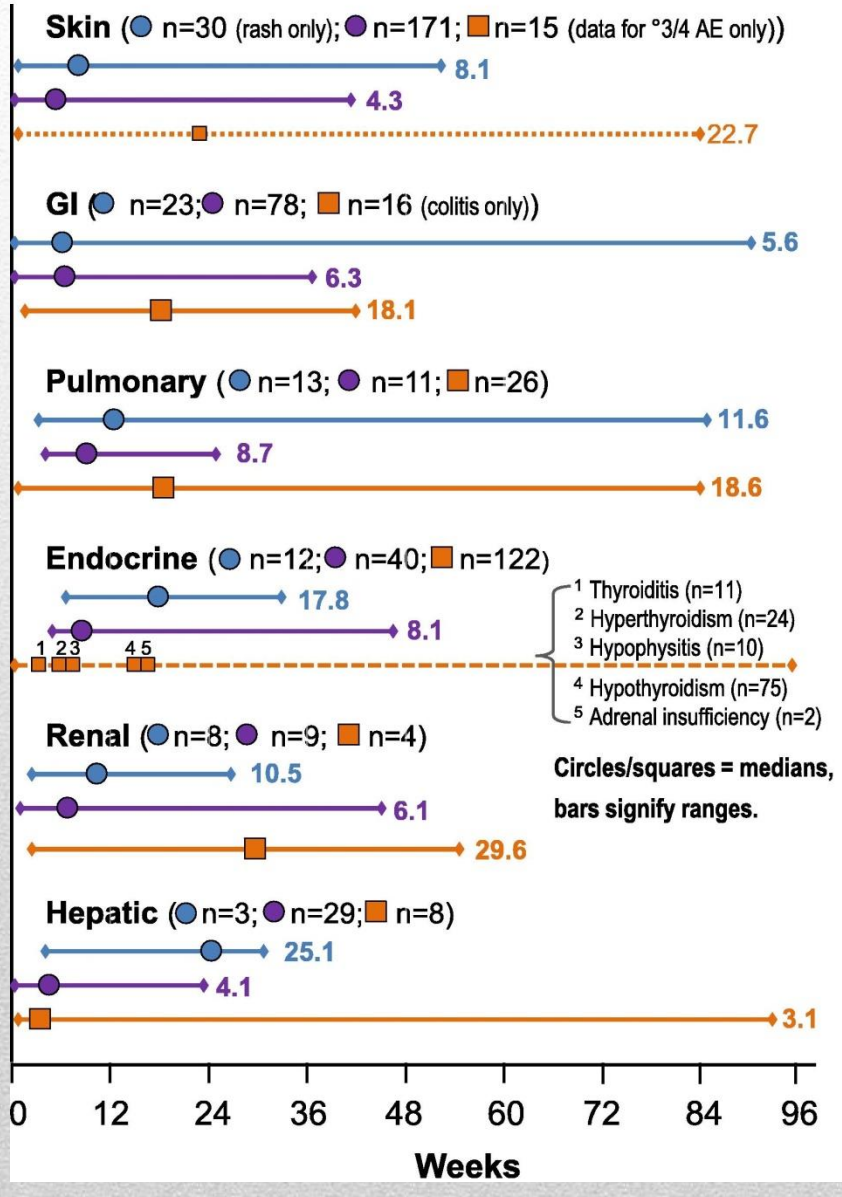
PD-1 checkpoint inhibitors exert specific class effects

Efficacy | Safety

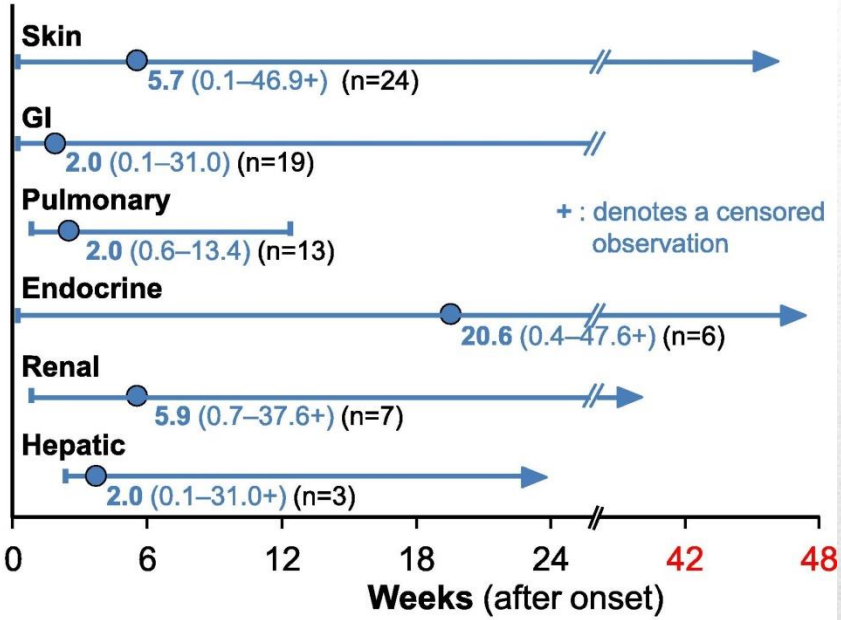




A. Time to onset (median, range)



B. Time to resolution (median, range)



C. Patterns of resolution (percent)

	CA209017/-063 sq NSCLC 3 mg/kg q2w	CA209037/-066 Melanoma 3 mg/kg q2w	P001/-002 Melanoma all regimen
Skin	83%	46%	73%
GI	83%	91%	94%
Pulmonary	100%	50%	65%
Endocrine	50%	44%	12-79% *
Renal	71%	61%	100%
Hepatic	67%	46%	75%

* Range: from 12 % (Hypothyroidism) until 79% (Hyperthyroidism)

General guidelines for the management of immune-related adverse events attributed to checkpoint inhibitors targeting cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) or programmed cell death 1 (PD-1).

Grade (CTCAE v4)	Management	Follow-up monitoring
Grade 1	• Continue immunotherapy • Treatment of symptoms	• Frequent monitoring • If worsening: treat as grade 2 or 3/4
Grade 2	• Delay immunotherapy • Treatment of symptoms	• Resume immunotherapy when symptoms improve to grade 1 • Consider glucocorticosteroids 0.5–1 mg/kg per day if symptoms persist more than 5–7 days • If worsening with steroids: treat as grade 3/4
Grade 3–4	• Discontinue immunotherapy except in patients with skin or endocrine toxicities • Initiate glucocorticosteroids 1–2 mg/kg per day • Consider hospitalization	• Continue glucocorticosteroids until grade 1 • Taper dose of steroids over at least one month • If persistent or worsening: consider alternative immunosuppressive therapy

Nature Reviews | Clinical Oncology

FARMACOVIGILANZA

Tutti e tre questi farmaci sono stati approvati con specifici *Risk Management Plan* (RMP), che condizionano la loro autorizzazione e che obbligano l'azienda produttrice a predisporre:

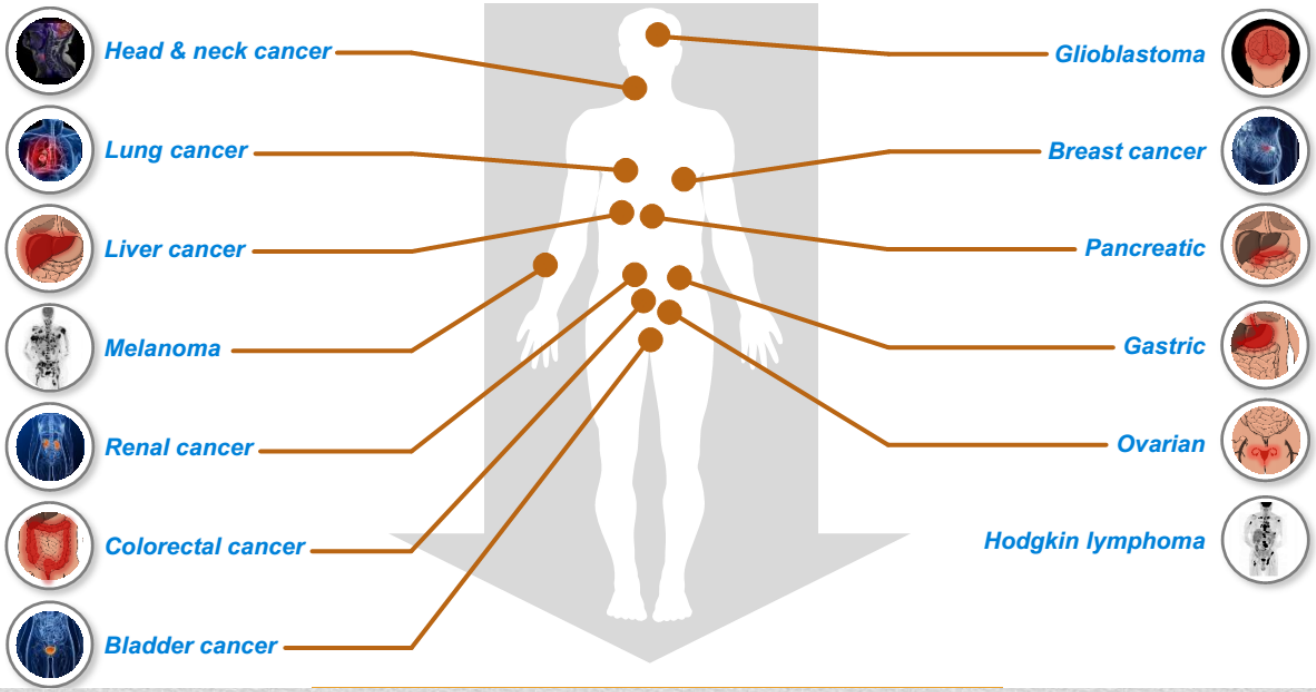
- **adeguato materiale informativo per la gestione delle tossicità per il medico**
- **Alert Card per il paziente**

in modo che imparino a riconoscerle e trattarle in modo precoce ed efficace.

QUESTI FARMACI SONO SOTTOPOSTI A
MONITORAGGIO ADDIZIONALE.

I pazienti e gli operatori sanitari sono vivamente incoraggiati a **segnalare ogni effetto indesiderato sospetto**, affinché sia possibile analizzare in maniera efficace le nuove informazioni eventuali.

Broad activity for anti-PD-L1/PD-1 in human cancer



We are at the beginning of an exciting journey for patients and for scientific investigation …