



Terapia a base di piccole molecole organiche aventi come target la Proteina di Attivazione dei Fibroblasti (PAF) per il trattamento di tumori spontanei del cane

(Studio clinico di Fase I-II)

**Studio Clinico approvato da: Organismo Preposto al Benessere degli Animali-
Università degli Studi di Milano.**

Numero approvazione: OPBA_82_2022.

Perché conduciamo questo studio?

Le neoplasie del cane a comportamento aggressivo e prognosi infausta sono per la maggior parte orfane di terapie efficaci e dedicate a questa specie. L'azienda Philochem ha progettato e reso disponibile la molecola OncoFAP, un vero e proprio carrier (o "trasportatore") in grado di veicolare nel sangue varie sostanze (ad esempio mezzi di contrasto e farmaci). In questo progetto OncoFAP fungerà da carrier per la MonoMetilAuristatina E (OncoFAP-MMAE), un potente chemioterapico classificato come inibitore del fuso mitotico. Il bersaglio di questo innovativo trattamento chemioterapico è PAF (Proteina di Attivazione Fibroblastica) altamente e specificamente espressa nei tumori dell'uomo e in alcuni tumori del cane. Il vantaggio rispetto alla semplice somministrazione del chemioterapico è che, una volta somministrato, OncoFAP permetterà di liberare il chemioterapico selettivamente a livello del sito neoplastico dopo aver reagito con i recettori PAF presenti nei tumori. Il vantaggio di questa chemioterapia a bersaglio è, quindi, quello di ridurre la dose di farmaco somministrata e di concentrare il maggior quantitativo del farmaco stesso nel tumore, che si tramuta in una maggiore sicurezza per il paziente evitando o riducendo al minimo i potenziali effetti collaterali sistemici che generalmente possono avere le chemioterapie tradizionali, e con l'obiettivo di aumentare l'efficacia del trattamento.

Lo studio ha previsto una indagine immunoistochimica per valutare la positività a PAF su campioni di tumori del cane già disponibili presso il nostro archivio del Dipartimento di Medicina Veterinaria e Scienze Animali. Conduciamo questo studio con l'obiettivo di verificare e confermare la sicurezza ed efficacia di questa molecola (OncoFAP-MMAE) in tumori canini non responsivi al trattamento standard e che risultino ad esso candidati dopo che l'esame istologico e immunoistochimico, eseguito su un pezzetto di tumore, abbiano confermato l'espressione di PAF (il "bersaglio molecolare").

Quali pazienti possono partecipare allo studio?

Possono essere inclusi nello studio **cani** affetti da neoplasia spontanea positiva a PAF, giudicata per sede e dimensione **non candidata a trattamento chirurgico** in seguito ad accertamenti clinici o mediante diagnostica per immagini, in quanto:

- La chirurgia produrrebbe una qualità di vita non compatibile con il benessere dell'animale
- La chirurgia esporrebbe il paziente a rischi di complicanze intraoperatorie e postoperatorie fatali o invalidanti
- Sia stata evidenziata presenza di malattia metastatica a distanza, sintomatica

Tale giudizio viene espresso dopo attenta e completa valutazione del caso da parte di un membro dell'équipe del progetto.



Quali pazienti non possono partecipare allo studio?

Lo studio è rivolto esclusivamente alla specie **CANINA**.

Non possono inoltre essere arruolati pazienti canini che presentino le seguenti problematiche:

- Insufficienza renale di grado IRIS superiore al III, anche se asintomatico
- Insufficienza cardiaca non superiore allo stadio ACVIM - B2
- Valori epatici superiori al limite massimo del range di riferimento (ALT > 240 U/L; Bilirubina > 1,5 mg/dl; Amilasi: > 4000 U/L; ALP > 520 U/L)³
- Alterazioni all'esame emocromocitometrico (Ematocrito < 25%; Neutrofili < 1x 10³/mL; Piastrine < 100 x 10³/mL)

Quale iter diagnostico e terapeutico dovrà seguire il mio cane se arruolato allo studio?

Prima di accedere allo studio il tuo cane dovrà fare una serie di esami o procedure per verificare la sua idoneità all'arruolamento nello studio. Molti degli esami richiesti sono quelli che normalmente vengono eseguiti presso il nostro Ospedale atti ad inquadrare le malattie oncologiche del cane, e proporvi l'iter terapeutico adeguato. Tra questi saranno sicuramente eseguiti esami di diagnostica per immagini ed una biopsia – prelievo di una piccola porzione di tumore – per accertare l'espressione del PAF. Se il tuo cane risultasse quindi un candidato a partecipare allo studio, potrebbero essere richiesti prima del suo arruolamento altri accertamenti per escludere eventuali patologie concomitanti (per esempio malattie cardiache). Se il tuo già dispone degli esami richiesti, è possibile che questi non vengano ripetuti.

Il chemioterapico viene somministrato per via endovenosa ogni 7 giorni per un totale di 4 somministrazioni. Prima di ogni nuova somministrazione, viene fatta una visita clinica ed eseguiti esami ematologici completi.

Per verificare la risposta del tumore alla terapia OncoFAP, il giorno della prima somministrazione di chemioterapia e 7 giorni dopo l'ultima somministrazione verrà eseguita, con il cane in anestesia generale, una tomografia a raggi X con mezzo di contrasto in modalità "Total Body". In aggiunta ad ogni visita clinica verrà eseguita una misurazione clinica (se fattibile) del tumore.

Quali sono i possibili benefici che questa terapia potrà dare al mio cane?

In questo progetto, il chemioterapico è trasportato nel sangue attraverso un carrier che libererà il chemioterapico in tumori ricchi di PAF. Gli organi sani (liberi da tumori) non presentano PAF. Questo meccanismo innovativo consente una terapia mirata al cancro con una riduzione della quantità di chemioterapico da somministrare al cane, che dovrebbe tradursi in una maggiore efficacia e sicurezza nel trattamento di pazienti con tumori. Gli studi su OncoFAP-MMAE già pubblicati su riviste scientifiche internazionali (Zana et al., Clinical Cancer Research 2022) dimostrano un'assenza di tossicità ed elevata efficacia e per questo non ci aspettiamo eventi avversi. Tuttavia, non essendoci informazioni dirette sia nel cane sia nell'uomo non è possibile ad oggi stabilire una probabilità certa del rischio di tossicità, ed è questo uno dei motivi per cui stiamo conducendo questo studio. Proprio per assicurarci che il tuo cane non abbia effetti collaterali, e nel caso di intervenire tempestivamente, il tuo cane verrà tenuto sotto osservazione per due ore dopo ogni somministrazione.



Inoltre, in presenza di effetti collaterali o richiesta di rivalutazione anticipata rispetto al protocollo, queste verranno sempre garantite dal servizio di pronto soccorso e cogestite con il responsabile del progetto e dal personale incluso nel progetto secondo le specifiche competenze. I singoli effetti collaterali verranno gestiti in accordo ai sintomi/segni clinici e sulla base delle buone pratiche veterinarie.

Come per la tossicità, anche l'efficacia del trattamento con OncoFAP-MMAE di tumori nel cane è sconosciuta. Per questo motivo, l'inclusione in questo studio prevede situazioni di inoperabilità oppure di malattia avanzata, che limitano le opzioni terapeutiche standard e suggeriscono il tentativo terapeutico con protocolli sperimentali promettenti. Tuttavia, permane la possibilità che il tuo cane non risponda a questo protocollo terapeutico.

Mi saranno indicati possibili trattamenti diversi da quelli dello studio?

Prima di essere arruolato ciascun cane verrà visitato e verranno fatti accertamenti con l'obiettivo di verificare se esistano percorsi terapeutici standard di nota efficacia (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, altri protocolli sperimentali). Solo in assenza di questi sarà possibile iniziare l'arruolamento del tuo cane nello studio. Qualora rifiutassi il protocollo o qualora il tuo cane non potesse essere arruolato allo studio perché il tumore non esprime PAF, il tuo cane potrà in ogni caso essere seguito presso il Servizio di Oncologia dell'Ospedale Veterinario Universitario.

Cosa succedere al mio cane terminate le 4 somministrazioni?

Terminato il trattamento oggetto dello studio, con il tuo consenso, il tuo cane continuerà ad essere seguito dal Servizio di Oncologia che proporrà un trattamento e/o un monitoraggio clinico in funzione della diagnosi, della risposta ottenuta durante il protocollo sperimentale, e della situazione clinica del paziente.

Cosa viene richiesto al proprietario/a?

- Presentarsi alle visite secondo le date convenute. Qualora fosse impossibilitato avvertire tempestivamente i medici veterinari e personale dello studio
- Informare il medico veterinario o il personale dello studio circa i farmaci o integratori che il tuo cane sta assumendo;
- Informare il medico veterinario o il personale dello studio di eventuali effetti collaterali, di altre visite effettuate da altri medici, anche se non ritieni che siano correlati allo studio;
- La mancata osservanza degli appuntamenti di terapia sarà motivo di esclusione dallo studio
- Durante la partecipazione a questo studio il tuo cane non potrà prendere parte ad altri studi di ricerca.

Quali sono le spese a carico del proprietario?

Le seguenti prestazioni sono a nostro carico, e per tanto non dovranno essere pagate dovute:

- Biopsia incisionale chirurgica in anestesia generale per esame istopatologico e valutazione espressione della Proteina di Attivazione dei Fibroblasti;
- Esame Tomografico a raggi X con mezzo di contrasto in anestesia generale (pre-trattamento);
- Trattamento Chemioterapico sperimentale con ONCOFAP-MMAE, una volta alla settimana per un totale di quattro somministrazioni;
- Esami del sangue che verranno eseguiti prima di ogni nuovo trattamento durante la visita di controllo, per valutare e per rilevare eventuali effetti tossici che verranno classificati e gestiti da medici veterinari coinvolti nel progetto e ove necessario dai medici veterinari del Pronto Soccorso dell'Ospedale



Veterinario Universitario di Lodi;

- Esame Tomografico a raggi X con mezzo di contrasto in anestesia generale (post-trattamento).

Eventuali ulteriori accertamenti non inerenti allo studio saranno a carico del proprietario.

Posso ritirarmi dallo studio?

L'adesione al protocollo è volontaria. In qualsiasi momento il tuo cane potrà uscire dallo studio e la tua decisione non influirà in alcun modo con l'assistenza medico-veterinaria necessaria.

Il responsabile del progetto e i medici veterinari dello studio potranno per motivate ragioni di tossicità interrompere la terapia ed escludere il tuo cane da questo protocollo. In ogni caso, previo il tuo consenso, potrà essere sottoposto ad altre terapie oncologiche. Come già specificato, la reiterata mancata osservanza degli appuntamenti di terapia sarà motivo di esclusione dallo studio.

Accesso alle informazioni dello studio

Le informazioni ricavate da questo studio non saranno distribuite direttamente a te come individuo, a meno che non sia specificamente richiesto dopo il periodo di studio. Le informazioni ottenute da questo studio saranno disponibili tramite pubblicazioni scientifiche. Ti saranno invece spiegati i risultati di tutti gli esami clinici e diagnostici e sarai informato sull'evoluzione della malattia del tuo cane ad ogni valutazione clinica.

Riservatezza

Dati, fotografie e informazioni generiche sui pazienti raccolti da questo studio possono essere utilizzati per presentazioni e pubblicazioni scientifiche. I dati sensibili del proprietario rimarranno riservati ai sensi di legge.

Responsabile del progetto

[Prof .Damiano Stefanello, damiano.stefanello@unimi.it](mailto:damiano.stefanello@unimi.it)