



Newsletter numero 181 del 15.01.2016

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Roflumilast nella terapia dell'asma: dati sulla sicurezza del trattamento dall'analisi su un pool di dieci studi clinici
- Confronto tra add-on di tocilizumab a metotrexato e lo switching a tocilizumab nei pazienti affetti da artrite reumatoide con risposta inadeguata a metotrexato: risultati dello studio SURPRISE a 52 settimane
- Riduzione della dose di vaccino contro il papillomavirus umano: un aggiornamento sull'attuale stato dell'arte
- Cambiamenti nelle modalità di prescrizione clinica per l'utilizzo del Clopidogrel in combinazione con inibitori della pompa protonica dopo una comunicazione di sicurezza della FDA.
- Effetti avversi rari e fatali da inibitori delle colinesterasi nel trattamento della demenza di Alzheimer: studio retrospettivo

Roflumilast nella terapia dell'asma: dati sulla sicurezza del trattamento dall'analisi su un pool di dieci studi clinici*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Il roflumilast è un inibitore delle fosfodiesterasi 4 somministrabile per via orale e utilizzato nel trattamento dei pazienti affetti da broncopatia cronica ostruttiva (COPD) e asma. Il profilo di sicurezza dal roflumilast è stato ben studiato nei pazienti affetti da COPD ed è noto che in questi pazienti gli effetti avversi del roflumilast sono diarrea e cefalea, effetti tipici degli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 4. Sono molto meno noti gli effetti avversi del roflumilast nei pazienti affetti da asma.

Obiettivo di questo studio è analizzare gli effetti avversi del roflumilast in pazienti affetti da asma lieve-moderata considerando i dati di 10 studi clinici controllati con placebo di fase II e III. Inoltre, vengono riportati i dati di sicurezza relativi ad uno studio open-label e di lungo termine effettuato su pazienti asmatici trattati con roflumilast.

L'analisi comprende dati da 10 studi controllati con placebo e in gruppi paralleli disegnati con l'intento di valutare la sicurezza e la tollerabilità del roflumilast in pazienti con asma. Le dosi utilizzate in questi studi sono state 125, 250 e 500 microgrammi una volta al giorno per una durata compresa tra le 4 e le 24 settimane. È stato considerato anche lo studio FK007, un studio open-label di follow-up che ha arruolato 456 pazienti che avevano già partecipato allo studio FK006, uno studio di "dose finding" in cui i pazienti hanno ricevuto 100, 250 o 500 microgrammi/die di roflumilast per 12 settimane. Al termine dello studio FK006 i pazienti sono stati trattati con 500 microgrammi/die di roflumilast per 52 settimane.

Il monitoraggio dei pazienti nei 10 studi controllati ha compreso gli effetti avversi, i test di laboratorio di routine (ematologici, biochimici e l'analisi delle urine), la valutazione fisica (che comprendeva il calcolo dell'indice di massa corporea -BMI- e la valutazione del peso), l'elettrocardiogramma e i segni vitali. Il ritiro dallo studio di un paziente è avvenuto ogni qual volta il paziente aveva un effetto avverso intollerabile giudicato correlato al farmaco probabilmente o certamente. In tutti gli studi, la valutazione della sicurezza del trattamento si è prolungata per i 30 giorni successivi al termine del trattamento secondo il protocollo.

Dei 5169 arruolati negli studi, 2318 sono stati trattati con placebo (45%), 1567 sono stati trattati con 500 microgrammi/die di roflumilast (30%) e 1284 sono stati trattati con 125 o 250 microgrammi/die di roflumilast (25%). I dati demografici dei pazienti nel gruppo placebo e in quello dei trattati erano simili. L'età media approssimativamente di 40 anni (12-76 anni) e la percentuale di donne superiore a quella dei maschi (57,8% e 59,7% nei pazienti trattati e placebo, rispettivamente). Il 75-80% dei pazienti era di razza bianca. Gli altri gruppi etnici non erano ben bilanciati tra i diversi gruppi di trattamento.

L'incidenza di eventi avversi è risultata del 60,1% nel gruppo roflumilast 500 microgrammi/die e del 51,0% nel gruppo placebo. L'incidenza di eventi avversi correlati al trattamento è risultata del 18,3%, 11,9% e 9% nei gruppo roflumilast 500, 250 e 125 microgrammi/die rispettivamente e 6,5% nel gruppo placebo. La maggior parte di questi sono stati di entità lieve o moderato. Il numero di pazienti che hanno portato al ritiro dallo studio in seguito agli eventi avversi è risultata del 16,4%, 16,1% e 10,9% nei gruppo roflumilast 500, 250 e 125 microgrammi/die rispettivamente e 10,2% nel gruppo placebo. Nessuna morte è stata correlata al trattamento. In due pazienti trattati con 500 microgrammi/die sono stati osservati eventi avversi seri. Il primo ha sofferto di anemia di grado moderato possibilmente correlato al trattamento. Il secondo ha avuto una sincope con gravità di grado moderato possibilmente correlata al trattamento. Otto pazienti in trattamento con il placebo hanno avuto eventi avversi gravi correlati al trattamento. Due pazienti sono morti. Uno era in trattamento con placebo e ha sviluppato un glioma. L'altro era in trattamento con 250 microgrammi/die roflumilast ed è morto in seguito a dolore addominale e shock cardiogeno.

Cinque tipologie di eventi avversi sono stati osservate più frequentemente nel gruppo trattato con 500 microgrammi/die roflumilast rispetto al gruppo placebo. L'incidenza di disturbi gastro-intestinali è stata del 93,7% nel gruppo trattato rispetto al 32,0% nel gruppo placebo (differenza 61,7%; 95% CI 52-71) ed ha riguardato essenzialmente nausea e diarrea. L'incidenza di disturbi muscolo-scheletrici e connettivali è stata del 33,9% nel gruppo trattato rispetto al 14,1% nel gruppo placebo (differenza 19,8%; 95% CI 14-26) ed ha riguardato

essenzialmente lombalgia e mialgia. L'incidenza di infezioni/infestazioni è stata del 122,3% nel gruppo trattato rispetto al 103,0% nel gruppo placebo (differenza 19,2%; 95% CI 6-32) ed ha riguardato essenzialmente infezioni respiratorie. L'incidenza di disordini del sistema nervoso centrale è stata del 71,7% nel gruppo trattato rispetto al 38,0% nel gruppo placebo (differenza 33,7%; 95% CI 25-43) ed ha riguardato essenzialmente cefalea e vertigini. L'incidenza di disordini psichiatrici è stata del 13,3% nel gruppo trattato rispetto al 6,2% nel gruppo placebo (differenza 7,1%; 95% CI 3-11) ed ha riguardato solo l'insonnia. L'incidenza degli effetti avversi nei pazienti trattati con dosi inferiori di roflumilast è stata inferiore. Nel gruppo trattato con 250 microgrammi/die si è osservata una differenza significativa nei confronti del placebo solo per i disordini gastrointestinali e muscolo-scheletrici e connettivali e nel gruppo trattato con 125 microgrammi/die non si è osservata una differenza significativa col placebo.

Altri eventi avversi rilevanti sono consistiti in diminuzione del peso (3,7% vs 1,2%) nel gruppo trattato con 500 microgrammi/die. In uno studio il peso medio dei pazienti è diminuito durante il trattamento di 0,65 kg ed è leggermente aumentato nel gruppo placebo (0,26 kg)

Relativamente allo studio FK007, i 456 pazienti avevano una età media di circa 40 anni e un FEV1 medio dell'85%. Nei pazienti trattati con 500 microgrammi/die di roflumilast sono stati osservati 509 eventi avversi (48% dei pazienti). Come atteso, gli effetti avversi più frequentemente osservati sono stati quelli relativi al sistema respiratorio, inclusi esacerbazione dell'asma, infezioni del tratto respiratorio superiore, riniti e bronchiti. Cefalea, diarrea, congiuntivite e sintomi simil-influenzali sono stati osservati in più del 3% dei pazienti. La maggior parte degli eventi avversi è stata da lieve a moderata, ma 30 effetti avversi sono stati considerati severi. L'88% degli effetti avversi osservati è stato giudicato "non correlato al trattamento" o "improbabilmente correlato al trattamento". Cinque effetti avversi sono stati considerati "correlati al trattamento": cefalea (evento avverso grave), nausea, diarrea, astenia e dispnea. Quindici dei 16 eventi avversi gravi sono stati giudicati come "non correlati al trattamento". Nessun paziente è morto durante lo studio. Ventinove pazienti hanno interrotto lo studio prematuramente a causa di un effetto avverso ma il 60% di questi è stato considerato non correlato al trattamento. Due di questi pazienti ha avuto un evento avverso grave: asma e disordini del tratto urinario.

Gli eventi avversi associati con l'uso di roflumilast in pazienti asmatici sono simili a quelli osservati in pazienti con COPD: cefalea, diarrea, nausea, perdita di peso, insonnia e disordini psichiatrici. Questi effetti tendono a diminuire protraendo il trattamento. Ad esempio, nei pazienti con COPD, diarrea, nausea e cefalea tendono a risolversi dopo 3 settimane di trattamento. Secondo gli autori, se il profilo di sicurezza del roflumilast risulterà simile nei pazienti con asma, la presenza di effetti avversi di breve durata rende vantaggioso il trattamento con questo farmaco rispetto al trattamento con glucocorticoidi inalatori che, al contrario, hanno effetti avversi che si manifestano al prolungarsi del trattamento, specialmente nei bambini.

Roflumilast è generalmente ben tollerato in pazienti con COPD. La gravità e l'incidenza degli effetti avversi riportata da questa analisi conferma che roflumilast è ben tollerato anche dai pazienti con asma, essendo la maggior parte degli effetti avversi di entità lieve o moderata.

Conflitti di interesse: La Takeda Pharmaceuticals International GmbH, lo sponsor dello studio è stata responsabile della gestione e della supervisione del progetto. Diversi autori hanno ricevuto compensi o borse di studio da diverse industrie farmaceutiche, inclusa la Takeda. Un autore è dipendente della Takeda.

Parole chiave: roflumilast, asma, sicurezza

Riferimenti bibliografici

Chervinsky P et al. Roflumilast for asthma: Safety findings from a pooled analysis of ten clinical studies. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2015 35: S28-S34.

Confronto tra add-on di tocilizumab a metotrexato e lo switching a tocilizumab nei pazienti affetti da artrite reumatoide con risposta inadeguata a metotrexato: risultati dello studio SURPRISE a 52 settimane

A cura della Dott.ssa Sabrina Montagnani e del Dott. Marco Tuccori

Tocilizumab (TCZ), un anticorpo monoclonale umanizzato che inibisce l'interleukina 6, è risultato efficace nel trattamento dell'artrite reumatoide (RA), sia come terapia di combinazione con metotrexato (MTX) che in monoterapia. TCZ in monoterapia ha ottenuto una maggiore efficacia rispetto alla monoterapia con MTX nei pazienti MTX-*naive*, nei pazienti con risposta inadeguata a MTX ed in quelli con storia di trattamento con MTX superiore a 6 mesi. Tuttavia, gli studi condotti fino ad ora non hanno dimostrato se l'aggiunta di TCZ a MTX o lo *switch* da MTX a TCZ siano confrontabili, nei pazienti con risposta inadeguata a MTX.

Lo studio *Success of Tocilizumab in RA Patients With Remission Induction and Sustained Efficacy After Discontinuation* (SURPRISE) è stato condotto per valutare il profilo di efficacia e sicurezza dell'aggiunta di TCZ a MTX o dello *switching* da MTX a TCZ nei pazienti con moderata o elevata attività della malattia, nonostante il trattamento con MTX durante le prime 52 settimane ed inoltre lo scopo dello studio è quello di determinare se è possibile il mantenimento della remissione in seguito alla sospensione di TCZ tra le settimane 52 e 104.

In questo studio prospettico, randomizzato e controllato sono stati arruolati tra Novembre 2009 e Marzo 2012 i pazienti con, diagnosi di RA da meno di 10 anni, età compresa tra 20 e 75 anni, attività della malattia moderata o elevata al basale secondo i criteri dell'*American College of Rheumatology* (1987). L'attività di malattia moderata o elevata è stata definita come punteggio di attività di malattia in 28 articolazioni (DAS28; sulla base della velocità di eritrosedimentazione, ESR) > 3,2. I partecipanti dovevano aver ricevuto dosi stabili di MTX (\geq 6 mg/settimana) per il trattamento di RA per almeno 8 settimane prima dell'arruolamento. I pazienti sono stati esclusi dallo studio se avevano precedentemente assunto o stavano assumendo qualsiasi trattamento biologico, leflunomide entro 12 settimane dal basale, tacrolimus entro 4 settimane, o qualsiasi altro DMARD convenzionale, escluso MTX, entro 8 settimane. I pazienti trattati con prednisolone alla dose superiore a 10 mg/die sono stati esclusi. I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 ad uno dei due gruppi di trattamento in aperto: TCZ in aggiunta a MTX (gruppo ADD-ON) o *switching* da MTX a TCZ (gruppo SWITCH). TCZ è stato somministrato alla dose di 8 mg/Kg e.v ogni 4 settimane mentre MTX è stato mantenuto alla dose iniziale fino all'eventuale insorgenza di un evento avverso (AE) clinicamente rilevante. Le informazioni registrate al basale includevano le caratteristiche demografiche e patologiche. I parametri valutati al basale ed alle settimane 4, 12, 24 e 52 sono stati la conta delle articolazioni dolenti, la conta delle articolazioni tumefatte, la valutazione del questionario sull'indice di disabilità, la valutazione globale del paziente utilizzando una scala analogico-visiva (VAS), la valutazione globale del valutatore utilizzando una scala VAS, valori di proteina C-reattiva (CRP), ESR e metalloproteinasi di matrice 3. Le radiografie delle mani e dei piedi sono state ottenute al basale e alla settimana 52. Ogni radiografia è stata valutata applicando il punteggio totale Sharp modificato (mTSS) *Heijde van der* da due lettori indipendenti che non erano a conoscenza del trattamento e dello stato clinico del paziente. Ad ogni visita, i pazienti sono stati monitorati per valutare i segni, gli esami di laboratorio e gli eventi avversi. Complessivamente, i pazienti randomizzati sono risultati 118 per il gruppo ADD-ON e 115 per il gruppo SWITCH; l'83% dei pazienti ha completato le 52 settimane di trattamento. I tassi di remissione DAS28 alla settimana 24 sono stati il 70% per ADD-ON e il 55% per SWITCH ($p=0,02$), ma sono diventati paragonabili alla settimana 52 (72% vs 70%, $p=0,86$). I tassi di remissione strutturali (mTSS \leq 0,5) alla settimana 52, non erano diversi (66% vs 64%; $p=0,92$) tra i due gruppi. Tuttavia, i tassi di progressione radiografica clinicamente rilevanti - *clinically relevant radiographic progression* - CRRP (mTSS \geq 3) tendevano ad essere maggiori in SWITCH rispetto al gruppo ADD-ON (15% vs 7%; $p=0,07$). La progressione radiografica nei pazienti CRRP era maggiore in SWITCH rispetto al gruppo ADD-ON (9,0/anno vs 5,0/anno; $p=0,04$). La media dei valori di proteina C-reattiva dei pazienti CRRP era significativamente differente nelle prime 24 settimane (1,56 vs 0,49; $p=0,001$), ma non nelle seguenti 28 settimane (0,10 vs 0,04; $p=0,1$). Il profilo di sicurezza complessivo è risultato migliore nel gruppo SWITCH: eventi avversi gravi, SAE: ADD-ON

(13,9%) vs SWITCH (8,1%). I risultati di questo studio suggeriscono che TCZ in aggiunta a MTX è clinicamente e radiograficamente superiore allo *switching* da MTX a TCZ. È importante comunque sottolineare che il presente studio ha dimostrato la superiorità clinica della terapia di combinazione per la prima metà dell'intero periodo di follow-up e la superiorità radiologica ad un anno. Inoltre, i pazienti che hanno effettuato lo *switching* da MTX a TCZ hanno mostrato un profilo di sicurezza migliore rispetto ai pazienti ADD-ON. In particolare, la strategia ADD-ON ha portato ad una percentuale superiore di pazienti con disturbi epatobiliari rispetto al gruppo SWITCH (19,1% vs 4,5%). Il presente studio ha diversi limiti. In primo luogo, questo studio non è in doppio cieco, e non si può escludere che la conoscenza del trattamento possa aver influenzato la valutazione clinica. Tuttavia, poiché un indice obiettivo quale il mTSS che è stato valutato in cieco in maniera indipendente, questo effetto è probabilmente minimo. In secondo luogo, il numero di pazienti arruolati in questo studio non ha raggiunto la dimensione del campione definita a priori per dimostrare la non inferiorità dello *switching* da MTX a TCZ vs TCZ aggiunto a MTX. Anche se la strategia ADD-ON è risultata significativamente superiore alla strategia SWITCH sull'endpoint primario utilizzando il DAS28, la superiorità osservata nell'analisi di sensibilità ha un valore limitato a causa della potenza statistica insufficiente. In terzo luogo, la dose di MTX utilizzata in questo studio era inferiore a quella utilizzata in altri studi. Sebbene una dose più bassa di MTX potrebbe ridurre la differenza tra i due gruppi, questo non sembra avere influenzato i risultati dello studio.

Nei pazienti affetti da RA con risposta inadeguata a MTX, TCZ in aggiunta a MTX ha dimostrato un'efficacia clinica superiore rispetto allo *switching* da MTX a TCZ.

Parole chiave: MTX vs TCZ, RA, studio prospettico, randomizzato

Conflitto di interessi: gli autori hanno ricevuto compensi e fondi di ricerca da varie aziende farmaceutiche.

Riferimenti bibliografici

Kaneko Y et al. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomized, controlled study (SURPRISE study). Ann Rheum Dis 2016.

Riduzione della dose di vaccino contro il papillomavirus umano: un aggiornamento sull'attuale stato dell'arte

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Il Papillomavirus umano (HPV) è conosciuto, già dal 1980, come il principale agente eziologico dei tumori della cervice uterina. Diversi studi molecolari epidemiologici hanno confermato la relazione causale tra HPV e cancro cervicale, molti altri studi, invece, hanno indagato la possibilità di prevenire il cancro del collo dell'utero e l'infezione da HPV attraverso la vaccinazione. Nel campo dello sviluppo dei vaccini un importante passo avanti è stato rappresentato dallo sviluppo di vaccini basati sulla tecnica dall'auto-assemblaggio del capsido virale L1 in particelle virus-simile (VLP), che hanno dimostrato un'efficacia significativa nell'aumentare il numero di anticorpi neutralizzanti. Tra i genotipi di HPV, ne sono stati identificati più di 170, di cui 13 hanno dimostrato chiari effetti cancerogeni. I genotipi più comuni sono il 16 e il 18, responsabili di circa il 70% dei tumori della cervice. Altri genotipi come il 6 e l'11 sono stati associati, invece, a una ridotta incidenza di lesioni precancerose o di cancro della cervice, ma possono causare frequentemente papillomi laringei e verruche genitali. Attualmente, sono disponibili sul mercato dell'Unione Europea i vaccini Gardasil®/Silgard®, Gardasil 9® e Cervarix®. Nello specifico, l'azione di Gardasil® è diretta contro 4 genotipi di HPV (il genotipo 6, 11, 16 e 18; 4vHPV), mentre Gardasil 9® presenta un più ampio spettro d'azione diretto contro 9 genotipi virali (il genotipo 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58; 9vHPV). Infine, Cervarix® risulta efficace solo nella prevenzione del cancro della cervice indotto dai genotipi virali 16 e 18 (2vHPV). Nonostante la disponibilità sul mercato europeo di vaccini contro l'HPV, l'incidenza di cancro della cervice risulta elevata. Secondo

recenti dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) il cancro della cervice è il quarto tumore più diffuso nelle donne di tutto il mondo, infatti, circa 530.000 nuovi casi si verificano ogni anno, con l'85% di questi che riguardano i paesi in via di sviluppo. L'elevato numero di casi è spiegato dall'elevato costo delle vaccinazioni, che rende inaccessibili i vaccini soprattutto nei paesi a basso-medio reddito. Inoltre, altro problema di natura logistica e correlato al piano vaccinale è rappresentato dalla necessità, per ottenere una risposta immunitaria adeguata, di somministrare tre dosi di vaccino in 6 mesi. Questi problemi hanno portato la necessità di esplorare programmi alternativi, con lo scopo di ridurre i costi associati alla vaccinazione e di incrementarne l'utilizzo.

Alla luce di ciò, la finalità della presente revisione è stata quella di valutare e confrontare i programmi vaccinali per l'HPV a dosi ridotte con programmi vaccinali a dosi standard. Nello specifico, a causa della recente immissione in commercio di 9vHPV, sono stati analizzati principalmente i dati relativi ai vaccini 2vHPV e 4vHPV, suddivisi in base alla risposta immunitaria anticorpale naturale o indotta dalla somministrazione del vaccino.

La risposta immunitaria naturale che si verifica in corso d'infezione da HPV è debole e molto lenta (fino a 18 mesi). È stato dimostrato, infatti, che il virus dell'HPV è in grado di eludere il sistema immunitario grazie alla sua capacità di replicazione intra-epiteliale, che consente una minima esposizione delle proteine virali. Inoltre, l'infezione da HPV non è ematica e non induce morte cellulare, con la conseguenza che la risposta immunitaria che si sviluppa è molto debole. In generale, la maggior parte delle infezioni da HPV sono asintomatiche e presentano un'eradicazione dell'infezione in pochi mesi, con il 90% dei casi infetti eradicati completamente entro i 2 anni. L'efficacia a lungo termine di una risposta immunitaria naturale, comunque, è ancora incerta. Alcuni studi clinici suggeriscono che gli anticorpi indotti dall'infezione naturale non forniscono una protezione completa e che, pertanto, non sono predittivi del grado di protezione dell'organismo all'infezione. Al contrario, è stato riscontrato che la risposta anticorpale all'HPV indotta dai vaccini è più rapida e duratura. Nello specifico, la risposta anticorpale ai vaccini 4vHPV e 2vHPV per via intramuscolare è raggiunta rispettivamente in 0,2-6 mesi e 0,1-6 mesi, con un picco nella risposta raggiunto dopo 1 mese dalla somministrazione della terza dose. Dopo il raggiungimento del picco, la risposta immunitaria anticorpale subisce un declino che si stabilizza con un *plateau* a 18-24 mesi, rimanendo stabile per almeno 5 anni a livelli superiori o almeno equivalenti a quelli osservati con l'infezione naturale.

Studi di sicurezza e immunogenicità sono risultati necessari al fine di garantire l'utilizzo dei vaccini per l'HPV anche in pazienti con età inferiore ai 15 anni. Gli studi di *immunobridging*, per i vaccini 4vHPV e 2vHPV, hanno dimostrato lo sviluppo di anticorpi genotipo specifici 1-2 volte superiori nelle adolescenti rispetto alle donne adulte, a seguito della somministrazione di tre dosi. In particolare, la concentrazione massima di anticorpi è stata osservata nel gruppo di adolescenti dopo la somministrazione di ogni singola dose (1 mese dopo la dose 1, 2 o 3). Il razionale alla base di tale risultato potrebbe essere dovuto alla combinazione di una maggiore risposta immunitaria nelle adolescenti rispetto alle pazienti adulte e anche al fatto che precedenti esposizioni all'HPV nelle donne comportano una più bassa risposta anticorpale al vaccino. Alla luce di tali dati, risulta necessario al fine di ottimizzare l'efficacia del vaccino, che questo venga somministrato in donne *naïve* all'HPV che non abbiano raggiunto il completo sviluppo sessuale.

Sulla base di tali dati, che mostrano come la vaccinazione nelle adolescenti produca una risposta anticorpale molto più elevata rispetto alle donne adulte, è stata posta l'ipotesi di utilizzare nelle adolescenti un programma vaccinale a due dosi di HPV. A tal proposito, diversi studi clinici hanno valutato la risposta anticorpale in seguito alla somministrazione di 2vHPV o 4vHPV a dosi ridotte. Questi studi hanno dimostrato che non vi è una risposta anticorpale inferiore in ragazze di età compresa tra i 9-14 anni che hanno ricevuto due dosi di vaccino (mese 0 e 6) vs donne con età compresa tra i 15 e i 25 anni che hanno ricevuto tre dosi (2vHPV - 0, 1 e 6 mesi; 4vHPV - 0, 2 e 6 mesi). Al contrario, la risposta anticorpale alla vaccinazione è risultata inferiore quando entrambi i programmi vaccinali, quello a dosi ridotte e quello standard, sono stati confrontati in adolescenti di età compresa tra i 9 e i 13 anni. Inoltre, altro dato interessante è quello riscontrato nello studio condotto in Costa Rica, che non ha evidenziato alcuna significativa differenza nell'incidenza di infezioni correlate a HPV

genotipo 16 e 18 nelle donne con età compresa tra 18 e 25 anni, che hanno ricevuto una, due o tre dosi di 2vHPV. Nonostante ciò, l'analisi riguardante il gruppo che ha ricevuto una sola dose dovrebbe essere interpretata con cautela, a causa delle piccole dimensioni del campione e del breve periodo di follow-up. Ulteriori studi osservazionali caso-controllo hanno valutato l'utilizzo di piani vaccinali a dosi differenti. In Scozia, ad esempio, è stata evidenziata una significativa riduzione delle infezioni da HPV dopo somministrazione di due o tre dosi di 2vHPV vs donne non vaccinate. Lo stesso dato è emerso da altri studi osservazionali che hanno valutato, invece, la somministrazione del vaccino 4vHPV, evidenziando una riduzione significativa di cancro cervicale grave solo dopo la somministrazione di tre dosi di vaccino. Tali studi suggerirebbero la possibilità che una riduzione della dose di vaccino limiti la protezione di forme più gravi di patologia. Nonostante tali risultati, non è possibile trarre una conclusione definitiva, considerando alcuni limiti quali la ridotta dimensione del campione e la non perfetta omogeneità dei pazienti nei gruppi in studio.

In conclusione, si può comunque considerare che la risposta anticorpale in adolescenti che ricevono due dosi di vaccino contro l'HPV non è inferiore a quella riscontrata in donne che ne ricevono tre dosi.

Alla luce di ciò, l'OMS e l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) hanno deciso di raccomandare nelle pazienti con età inferiore ai 15 anni due dosi di vaccino anziché tre, a condizione che la seconda dose venga somministrata con una differenza di 6 mesi. Il razionale alla base dell'utilizzo di un programma vaccinale a due dosi è basato anche sull'evidenza che i linfociti B della memoria richiedono dalla prima dose di vaccino almeno 4-6 mesi per maturare e differenziare. Pertanto, risulta necessario che la seconda dose venga somministrata a una distanza di almeno 4 mesi dalla prima. Inoltre, uno studio ha evidenziato una significativa riduzione dei linfociti B della memoria in donne adulte che ricevevano tre dosi, suggerendo che l'età della vaccinazione può influenzare la maturazione dei linfociti B. Al contrario, è stato riscontrato nelle adolescenti che assumevano due dosi una riduzione della produzione di IFN- γ dalle cellule T quando confrontate con le donne che ricevevano tre dosi, indicando che la produzione dell'IFN- γ dipende dal numero di dosi di vaccino somministrate.

Pertanto, i dati riportati incoraggiano l'utilizzo di programmi vaccinali a dosi ridotte, soprattutto per quei paesi dove, per problemi logistici e di costi, i vaccini sono poco utilizzati.

Parole chiave: papillomavirus umano (HPV), cancro della cervice, vaccino per l'HPV, risposta anticorpale, revisione

Conflitto d'interesse: Un autore ha dichiarato di aver ricevuto finanziamenti da CSL Bio., Merck e GlaxoSmithKline; è, inoltre, membro del *Merck Global Advisory Board* così come del *Merck Scientific Advisory Committee for HPV*.

Riferimento bibliografico:

Toh ZQ, Licciardi PV, Fong J, Garland SM, Tabrizi SN, Russell FM, Mulholland EK. Reduced dose human papillomavirus vaccination: An update of the current state-of-the-art. *Vaccine*. 2015. pii: S0264-410X(15)01106-8.

Cambiamenti nelle modalità di prescrizione clinica per l'utilizzo del Clopidogrel in combinazione con inibitori della pompa protonica dopo una comunicazione di sicurezza della FDA

A cura del Dott. Fausto Chiazza

Il Clopidogrel è comunemente prescritto come trattamento per prevenire la formazione e lo sviluppo di trombi in pazienti con recente infarto del miocardio, patologie cerebrovascolari, sindrome coronarica acuta, o arteriopatia periferica. Il clopidogrel è stato associato ad un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale. Di conseguenza, per ridurre il rischio associato di emorragia gastrointestinale, è comunemente prescritto in associazione con farmaci che inibiscono la produzione di acido gastrico, come gli inibitori della pompa protonica (PPI).

Il clopidogrel è un pro-farmaco che è attivato metabolicamente dal citocromo p450 2C19 (CYP2C19); l'omeprazolo (ed il suo enantiomero, l'esomeprazolo) sono anch'essi metabolizzati attraverso lo stesso enzima epatico. Pertanto, è biologicamente plausibile che i PPI possano interferire con il metabolismo del clopidogrel ed attenuarne gli effetti antiplastrinici.

Diversi studi clinici sono stati svolti a riguardo con risultati talvolta contrastanti. Questa controversia ha spinto la *Food and Drug Administration* (FDA) a rilasciare, nel gennaio 2009, una comunicazione preliminare riguardo una revisione in corso sulla sicurezza del clopidogrel.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare l'impatto della comunicazione da parte della FDA riguardo il co-trattamento di clopidogrel e PPI sulle tendenze di prescrizione di questi prodotti.

I dati sono stati estrapolati dal *Truven Salute Analytics MarketScan p1 Database* (1° trimestre 2006 - 4° trimestre 2012), una risorsa di dati sanitari del settore privato, che riflette l'esperienza di assistenza sanitaria i cui dati vengono raccolti da oltre 100 diverse compagnie di assicurazione.

Il periodo di studio è stato gennaio 2006 - dicembre 2012. Ogni semestre è stato analizzato trasversalmente, basandosi su pazienti che soddisfano i seguenti criteri di selezione durante il semestre di studio: almeno 18 anni di età; piano sanitario continuo durante il semestre in studio, durante quello precedente e durante tutto il periodo dal 1° semestre 2009 al 2° semestre 2010; almeno una prescrizione per clopidogrel durante il semestre in studio. Tutti i pazienti che soddisfavano questi criteri di selezione sono stati definiti come utenti di clopidogrel per il semestre dato.

Tra i consumatori di clopidogrel, gli utenti con terapia di combinazione sono stati definiti come pazienti che avevano almeno una prescrizione per un PPI, con una sovrapposizione di almeno 30 giorni, con la prescrizione di clopidogrel durante quel semestre.

I tassi di terapia combinata sono stati valutati per ogni semestre tra il 2006 e il 2012 e sono stati calcolati utilizzando il numero di utenti in terapia combinata durante il semestre in studio come numeratore e il numero di utenti di clopidogrel durante lo stesso semestre come denominatore. I tassi di terapia combinata sono stati calcolati separatamente per ogni PPI.

Dal 2006 al 2012 483074 utilizzatori di clopidogrel e 157248 utenti di terapia di associazione hanno soddisfatto i criteri di inclusione per almeno un semestre, di cui il 39,0% e il 57,0%, rispettivamente, erano donne. L'età media per i gruppi era 65,3 e 67,4 anni, rispettivamente. Oltre tre quarti dei pazienti in entrambi i gruppi avevano indicazioni per altre malattie ischemiche cardiache (76,3% e 79,9%, rispettivamente), e il 38,5% e 40,7%, rispettivamente, aveva subito ictus recenti. Valutando i singoli semestri, i pazienti potevano apparire in più di un semestre del periodo di studio. Un totale di 972113 riscontri pre-comunicazione FDA e 1593625 post-comunicazione FDA sono stati identificati. In media, il 30,5% dei pazienti nel periodo di pre-comunicazione e il 19,9% nel periodo post-comunicazione aveva usato una terapia di combinazione clopidogrel-PPI. La probabilità di usare una terapia di combinazione clopidogrel-PPI è scesa di più del 40% dopo la comunicazione sulla sicurezza ($p < 0.001$). Tuttavia, a partire dal 2011, sembrava ci fosse una tendenza all'aumento della percentuale di pazienti che utilizzano una terapia di combinazione clopidogrel-PPI.

Confrontando la probabilità di usare una terapia di combinazione clopidogrel-PPI nel 2° semestre 2012 rispetto al 2° semestre 2010, c'era un aumento del 7% nella percentuale di cosomministrazione.

Tra tutti gli utilizzatori di clopidogrel, la percentuale di pazienti in cotrattamento con omeprazolo o esomeprazolo è scesa sensibilmente durante il periodo post-comunicazione rispetto al periodo pre-comunicazione (12,9% vs. 5,3% e 10,1% vs. 6,3%).

Nel complesso, la percentuale di pazienti con clopidogrel in combinazione con un PPI inibitore del CYP2C19 è sceso del 66% ($p < 0.001$).

Tra tutti i pazienti in terapia d'associazione, la probabilità di essere trattati con omeprazolo è diminuita solo dell'8% rispetto al periodo pre-comunicazione (33,2% vs. 31,5%; $p < 0.001$), mentre l'uso di esomeprazolo si è ridotto della metà (42,3% vs. 26,8%; $p < 0,001$).

I pazienti che hanno interrotto il trattamento con un inibitore del CYP2C19 sono passati principalmente al pantoprazolo e al lansoprazolo.

In conclusione, questa analisi evidenzia due considerazioni importanti: 1) la comunicazione di

sicurezza FDA ha comportato una riduzione del numero totale di pazienti sottoposti a terapia di combinazione clopidogrel-PPI; 2) sebbene si riscontri una diminuzione nella percentuale di pazienti trattati con PPI inibitori del CYP2C19, l'omeprazolo rimane uno dei PPI più prescritti in associazione con clopidogrel.

Parole chiave: Clopidogrel, PPI, FDA

Conflitto di interessi:

Reema Mody e Karen Lasch sono dipendenti di *Takeda Pharmaceuticals*. Haridarshan Patel è stato sovvenzionato da una borsa di studio finanziata da *Takeda Pharmaceuticals International, Inc.* Annie Guérin, Valerie Carter (ex dipendente), Charles Ayas (ex dipendente), e Eric Wu sono dipendenti di Analysis Group Inc., che ha ricevuto da *Takeda Pharmaceuticals International* spese di consulenza per questo progetto.

Riferimenti bibliografici:

Guérin A, Mody R, Carter V, Ayas C, Patel H, Lasch K, Wu E. *Changes in Practice Patterns of Clopidogrel in Combination with Proton Pump Inhibitors after an FDA Safety Communicatio*, PLoS One. 2016 Jan 4;11(1):e0145504.

Effetti avversi rari e fatali da inibitori delle colinesterasi nel trattamento della demenza di Alzheimer: studio retrospettivo

A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello

Le demenze, nel cui ambito la malattia di Alzheimer (AD) è la forma più frequente (60-80% di tutti i casi), sono sindromi cliniche caratterizzate da grave e irreversibile compromissione delle facoltà mentali per lo più insorte in seguito a danno cerebrale. A livello mondiale circa 35 milioni di soggetti sono affetti da demenza ed annualmente sono diagnosticati 7.7 milioni di nuovi casi di malattia. L'incidenza è destinata ad aumentare per il progressivo invecchiamento della popolazione associato all'aumento dell'aspettativa di vita. I farmaci attualmente disponibili per il trattamento delle forme di AD da lievi a moderate, includono gli inibitori delle colinesterasi (AChEI) che migliorano la sintomatologia e allungano l'autonomia del paziente che, nelle fasi avanzate, diviene totalmente dipendente nelle attività della vita quotidiana. Gli studi che confermano i benefici e la sicurezza di tali farmaci sono numerosi, tuttavia il numero dei soggetti inclusi nei trials clinici resta ancora limitato, per cui per osservare la comparsa di rari effetti indesiderati, è necessario un più lungo programma di sorveglianza *post marketing*.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare primariamente gli eventi avversi associati all'utilizzo degli inibitori delle colinesterasi disponibili nella banca dati della FDA (Adverse Event Reporting System, FEARS) mediante un sistema automatizzato che rende più immediata l'organizzazione dei dati e la ricerca (Early Drug Alert™ sviluppato dall'Abagyn Lab dell'UCSD). Secondariamente, i dati raccolti nel database canadese (Canada Vigilance Adverse Reaction Database, CVARD) sono stati analizzati mediante un sistema di raccolta manuale in modo da mettere a confronto i risultati della FDA FAERS con una più larga scala di pazienti.

Lo studio retrospettivo è stato condotto utilizzando i dati contenuti nel database della FDA (Adverse Event Reporting System, FEARS) e nel database canadese (Canada Vigilance Adverse Reaction Database, CVARD), che raccolgono tutte le segnalazioni spontanee circa la comparsa di eventi avversi relativi all'uso dei farmaci, classificati secondo la terminologia MedRA*. Sono stati considerati esclusivamente i casi segnalati relativi ai farmaci indicati come "sospetto primario" o "secondario" inclusi nel FAERS. Il FAERS è un database della FDA sviluppato nel 2004, che raccoglie tutte le segnalazioni spontanee da parte di operatori sanitari, cittadini e aziende farmaceutiche circa eventi avversi ed errori medici. Esperti clinici dei Centri per la valutazione e la ricerca sui farmaci (CDER) e quello per la valutazione e la ricerca dei prodotti da biotecnologie (CBER) utilizzano questo database per monitorare la sicurezza dei farmaci dopo l'approvazione della FDA. Il FAERS è un database pubblico e la FDA provvede a fornire i file relativi ai dati grezzi su richiesta. I dati analizzati in questo studio sono quelli raccolti dal

2004 al 2012 per i tre inibitori delle colinesterasi approvati dalla FDA: rivastigmina, galantamina e donepezil. I dati provenienti da FAERS sono stati elaborati dall'Abagyan Lab della UCSD Skaggs, scuola della Facoltà di Farmacia, e successivamente denominati "Early Drug Alert". Nel database, gli effetti collaterali e le indicazioni farmacologiche sono raggruppati in categorie; sono riportate la frequenza di comparsa degli effetti avversi relativa al singolo farmaco e a quelli che presentano la stessa indicazione terapeutica. Il Canada Vigilance Adverse Reaction, è un database nato nel 1965 e raccoglie tutte le segnalazioni da parte degli operatori sanitari, cittadini e aziende farmaceutiche. Sette uffici canadesi di vigilanza regionale sono preposti alla raccolta delle segnalazioni e il Programma di Vigilanza Canadese (Canada Vigilance Program) supervisiona l'intero database. Il Canada Vigilance Program utilizza il database per monitorare la sicurezza dei farmaci una volta registrati. Tutti i dati sono resi pubblici e facilmente accessibili mediante piattaforma online. Nello studio sono state prese in considerazione tutte le segnalazioni relative alla rivastigmina, donepezil e galantamina dal gennaio 1990 al gennaio 2014.

Sono state calcolate le frequenze degli effetti avversi gravi e rari associati ai tre farmaci oggetto dello studio e all'intera classe degli inibitori delle colinesterasi. Gli effetti avversi presi in considerazione nel FAERS sono stati: morte, morte improvvisa, morte cardiaca improvvisa, morte cardiaca, morte cerebrale, morte accidentale e morte apparente. Al contrario il CVARD indica col termine "morte" tutti i tipi di eventi fatali. In modo da facilitare il confronto, tutti i termini del FAERS sono stati identificati con il termine "morte". Per semplificare l'analisi statistica sono stati esclusi tutti i casi che includevano la combinazione di più farmaci. La probabilità di insorgenza di un particolare evento avverso per ciascun farmaco rispetto alla classe farmacologica di appartenenza è stata espressa come Reporting Odds Ratio** (ROR) con un intervallo di confidenza (IC) del 95%. L'analisi è stata condotta mediante il software MedCalc® (versione 15.2). Tra i quattro algoritmi di data mining*** più utilizzati, il metodo ROR ha mostrato le migliori prestazioni per le analisi di farmacovigilanza. Il ROR permette di valutare come più frequentemente una particolare reazione avversa è associata ad un farmaco rispetto ad altri analoghi con la stessa indicazione terapeutica. E' importante notare che FAERS e CVARD non consentono di calcolare le frequenze assolute degli eventi avversi perché le segnalazioni sono spontanee e il numero totale delle prescrizioni non è noto.

Il database FAERS dispone di un totale di 3661205 reports dal gennaio 2004 al gennaio 2012. Esso contiene 9877 segnalazioni di eventi avversi da rivastigmina, galantamina e donepezil. La rivastigmina è quella con il maggior numero di report con 5918 segnalazioni, mentre per il donepezil e la galantamina sono rispettivamente 2221 e 1738.

Dal database FAERS, emerge che complessivamente, la morte è l'evento più frequentemente riportato in pazienti in trattamento con la rivastigmina (ROR = 3,42; IC 95% = 2,94-3,98; $p < 0.0001$) mentre la raddomiolisi è il più frequente nei pazienti trattati con donepezil (ROR = 11; IC 95% = 10,39-27,41; $P < 0,0001$). Fino al gennaio 2014, il database canadese comprendeva un totale di 2247 segnalazioni per la classe di farmaci AChEI: 1396 relativi alla rivastigmina, 602 al donepezil e 249 alla galantamina. La morte è risultato l'evento avverso maggiormente riportato in pazienti in trattamento con rivastigmina (ROR = 3.67; IC 95% = 1,92-7,00; $P = 0.001$) rispetto al donepezil e alla galantamina.

I risultati dello studio hanno evidenziato che gli inibitori delle acetilcolinesterasi sono utili al trattamento sintomatico della demenza, ma non va dimenticato il loro profilo di rischio in modo da scegliere il farmaco più sicuro per il singolo paziente. Dallo studio emerge un'associazione statisticamente significativa tra rivastigmina ed eventi avversi rari e fatali, così come tra donepezil e raddomiolisi. Tali dati saranno utili agli operatori sanitari nella scelta del farmaco più appropriato da somministrare ai pazienti con demenza. Nonostante la formulazione trans dermica della rivastigmina aumenta la compliance del paziente, e ciò ne giustifica il maggiore utilizzo, molte delle reazioni avverse associate a tale AChEI sono insorte a causa di un errore terapeutico, ovvero l'applicazione di più cerotti e, dunque, per sovradosaggio.

Tra i limiti dello studio figurano: la mancanza dei dati relativi al numero complessivo di prescrizioni di inibitori delle colinesterasi. Inoltre, come già sottolineato, i dati disponibili sono solo relativi a segnalazioni spontanee e non sono rappresentativi della reale popolazione utilizzatrice dei farmaci in questione.

Conflitto di interesse: Gli autori non hanno conflitto di interesse da dichiarare.

Note:

*MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) è la terminologia medica internazionale standard, sviluppata dalla International Conference on Harmonization (ICH, Conferenza internazionale sull'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione di farmaci per uso umano), per classificare informazioni mediche su farmaci e dispositivi medici.

**ROR è una misura di associazione che si riferisce agli Odds Ratio tipici degli studi caso-controllo.

***Per Data Mining s'intende il processo di estrazione di dati da banche dati, tramite l'applicazione di algoritmi che individuano le associazioni non immediatamente riconoscibili tra le informazioni e le rendono visibili. In altre parole, col termine data mining si intende l'applicazione di una o più tecniche che consente l'esplorazione di grandi quantità di dati, con l'obiettivo di individuare le informazioni più significative e di renderle disponibili e direttamente utilizzabili nell'ambito del decision making.

Riferimento bibliografico:

Ali TB, Schleret TR, Reilly BM, Chen WY, Abagyan R. Adverse Effects of Cholinesterase Inhibitors in Dementia, According to the Pharmacovigilance Databases of the United-States and Canada. PLoS One. 2015 Dec 7;10(12):e0144337.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

Newsletter quindicinale del Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia
Registrazione del Tribunale di Milano n°710 del 27/11/2008
ISSN 2282-474X

http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Fausto Chiazza (Università di Torino) Dott.ssa Sabrina Montagnani (Università di Pisa) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Seconda Università di Napoli) Dott.ssa Liberata Sportiello (Seconda Università di Napoli) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

La Società Italiana di Farmacologia è tra i beneficiari dei proventi del 5 per mille dell'IRPEF. È sufficiente apporre la propria firma ed indicare, sulla dichiarazione dei redditi, nel riquadro associazioni di volontariato, onlus, associazioni di promozione sociale e da altre fondazioni e associazioni riconosciute, il Codice Fiscale della SIF che è 97053420150, per destinare tali fondi a Borse di studio SIF per giovani ricercatori. Per maggiori informazioni, contattare la segreteria SIF: 02-29520311.
sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

"I pareri e le valutazioni espresse nella presente pubblicazione non costituiscono opinioni (e come tale non corrispondono necessariamente a quelle) della SIF, ma piuttosto devono unicamente riferirsi alle opinioni di colui/coloro che hanno redatto l'articolo e delle relative fonti bibliografiche".

SIF, Società Italiana di Farmacologia, si propone di pubblicare sul proprio sito internet www.sifweb.org informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

Nella consapevolezza che le e-mail indesiderate sono oggetto di disturbo, vi informiamo che il vostro indirizzo viene conservato e trattato nel rispetto del DL 196/03 ed in qualsiasi momento potrà esserne richiesta la modifica o cancellazione come previsto dall'articolo 13. Tutti i destinatari della e-mail sono in copia nascosta (Privacy L. 75/96). Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo sif.farmacologia@segr.it con oggetto: CANCELLA.