



**Newsletter numero 253 del 15.04.2019**

---

**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

- Psicosi con metilfenidato ed amfetamina nei pazienti affetti da ADHD: risultati di uno studio di coorte condotto su banche dati amministrative
- Eventi avversi a farmaco 2.0 - "let us get SERIOs": esigenza di nuove strategie di segnalare gli eventi avversi nell'era dell'immunoncologia
- Efficacia di Ceftriaxone più Metronidazolo verso Antibiotici anti-pseudomonas nel trattamento della appendicite perforata nei bambini
- Efficacia del tildrakizumab nella psoriasi a placche moderata-grave: analisi di tre studi randomizzati controllati
- Evidenze cliniche sul miglioramento della sopravvivenza globale dei farmaci antitumorali approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali tra il 2009 e il 2015

**Psicosi con metilfenidato ed amfetamina nei pazienti affetti da ADHD: risultati di uno studio di coorte condotto su banche dati amministrative***A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello*

La prescrizione di metilfenidato ed amfetamina per il trattamento del disturbo da deficit dell'attenzione/iperattività (ADHD) è in crescita, soprattutto tra gli adolescenti e giovani adulti. Nel 2007, la Food and Drug Administration ha richiesto la modifica degli stampati di tali farmaci sulla base di dati indicanti la possibile insorgenza di psicosi o sintomi maniacali nei pazienti senza pregressa anamnesi. Sia il metilfenidato che l'amfetamina inducono il rilascio di dopamina e inibiscono il trasportatore pre-sinaptico dopaminergico. Tuttavia, il rilascio di dopamina nel terminale pre-sinaptico è quattro volte maggiore con amfetamina che con metilfenidato, mentre quest'ultimo è un più potente inibitore del trasportatore dopaminergico. I cambiamenti nella neurotrasmissione nella psicosi primaria sono molto più simili a quelli indotti dall'amfetamina che dal metilfenidato.

Sulla base di tale similarità, l'amfetamina dovrebbe essere associata ad un rischio maggiore di psicosi rispetto al metilfenidato negli adolescenti e giovani adulti con ADHD, anche se le differenze tra le varie molecole non sono state ancora ampiamente studiate. È stato, pertanto, condotto uno studio di coorte su database amministrativi statunitensi.

I database utilizzati per lo studio provenivano da due organizzazioni sanitarie statunitensi con copertura nazionale contenenti dati clinici e farmaceutici (Optum Clinformatics per 68 milioni di pazienti e IBM MarketScan per 185 milioni di pazienti). I pazienti eleggibili avevano tra i 13 e i 25 anni, diagnosi di ADHD e avevano cominciato la terapia con amfetamina e metilfenidato tra il 1 gennaio 2004 e il 30 settembre 2015. I pazienti erano arruolati da almeno un anno prima del trattamento farmacologico in esame. La data di ingresso nello studio (data entry) era definita come la data di prima dispensazione dei due farmaci. Per escludere gli attuali utilizzatori e facilitare l'identificazione di psicosi di nuova insorgenza associata alla terapia in questione, l'uso è stato definito incidente quando si osservava una nuova prescrizione di metilfenidato e amfetamina senza alcuna prescrizione nei precedenti 12 mesi. Sono stati esclusi, inoltre, pazienti con psicosi non identificata, allucinazioni, schizofrenia, psicosi farmaco-correlate, disturbi dell'umore con caratteristiche psicotiche, disturbo bipolare, patologie del sistema nervoso centrale e narcolessia. Sono stati anche esclusi pazienti che assumevano stabilizzanti dell'umore, antipsicotici, stimolanti non specificamente usati per l'ADHD nei precedenti 12 mesi dall'ingresso nello studio. Pazienti che avevano ricevuto una prescrizione di glucocorticoidi orali nei 60 giorni antecedenti la data entry non erano inclusi nello studio per una possibile associazione tra questi e la psicosi.

Il monitoraggio dei pazienti cominciava 7 giorni dopo la data di prima dispensazione, poiché l'insorgenza di psicosi entro una settimana dall'inizio del trattamento non si poteva considerare potenzialmente associata allo stesso. I dati dei pazienti erano censurati in base alla comparsa di psicosi, sospensione dei farmaci in studio (dopo 60 giorni dalla fine del trattamento), passaggio ad altro stimolante, decesso, fine dell'arruolamento o fine dello studio (31 dicembre 2016, ossia 15 mesi dopo l'arruolamento degli ultimi pazienti). L'outcome primario era una nuova diagnosi ospedaliera o non (codificata secondo l'ICD-9 o ICD-10) di psicosi e la prescrizione di un antipsicotico nella stessa data della diagnosi iniziale o entro 60 giorni da quest'ultima. Per una validazione interna dell'outcome ogni paziente con un episodio di psicosi era valutato da uno psichiatra (in cieco), dalla data di inizio farmaco a 180 giorni dopo l'iniziale diagnosi di psicosi, al fine di poter identificare diagnosi reali di psicosi. La percentuale di pazienti che non avevano una vera psicosi era simile tra metilfenidato ed amfetamina (10,1% e 8,4%). Considerando potenziali fattori di confondimento nell'analisi primaria pre-specificata è stato eseguito un appaiamento secondo il propensity score. Ogni paziente che cominciava la terapia con metilfenidato era appaiato in rapporto 1:1 ad un paziente che iniziava il trattamento con amfetamina. La massima differenza permessa con il propensity score tra i pazienti matchiati era dell'1%. I fattori di confondimento potenziali sono stati definiti durante i 365 giorni al basale ed includevano l'anno di ingresso nello studio, l'età dei pazienti all'inizio dello studio, il sesso, la regione geografica ed il tipo di assicurazione sanitaria. Misure di Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza al 95% sono stati stimati secondo il modello proporzionato di COX in ogni popolazione matchiata per ogni database.

Nelle due banche dati combinate, vi erano 337.919 utilizzatori incidenti di stimolanti per un follow-up di 232.096 anni-persona. Il numero di pazienti matchiati secondo il propensity score includevano 221.846 pazienti con un follow-up di 143.286 anni-persona e 110.923 pazienti per gruppo. Tutte le caratteristiche cliniche e demografiche erano simili tra i due gruppi, con una differenza media massima standardizzata di 0,02. È stato riscontrato che 3,8 volte il numero di pazienti ha ricevuto una prescrizione di amfetamina nel 2014 come nel 2005; al contrario, 1,6 volte il numero di pazienti ha ricevuto una prescrizione di metilfenidato nel 2014 come nel 2005.

I pazienti più anziani avevano più probabilità di ricevere amfetamina che metilfenidato. L'amfetamina è stata prescritta per il 72,5% dei pazienti che sono stati trattati dai medici di medicina generale, per il 51,6% dei pazienti trattati dai pediatri e per il 63,7% pazienti trattati dagli psichiatri. La durata mediana del follow-up (il tempo dall'inizio dell'assunzione del farmaco stimolante fino alla censura dei dati) era più lunga nel gruppo dell'amfetamina rispetto al gruppo metilfenidato: 155 giorni (intervallo interquartile da 82 a 318) in confronto a 113 giorni (intervallo interquartile da 82 a 209) nel database Clinformatics e 162 giorni (intervallo interquartile da 82 a 339) rispetto a 123 giorni (intervallo interquartile da 82 a 228) nel Database MarketScan. La causa più frequente per la censura dei dati era la fine dell'esposizione allo stimolante. Gli utilizzatori di metilfenidato avevano più probabilità di passare all'altro farmaco rispetto agli utilizzatori di amfetamina; 16.489 su 119.708 pazienti (13,8%) nel gruppo metilfenidato sono passati all'amfetamina e 12.233 su 218.211 pazienti (5,6%) nel gruppo dell'amfetamina al metilfenidato. In entrambi i database vi sono stati 343 episodi di psicosi (con un episodio definito sulla base del codice di nuova diagnosi di psicosi e prescrizione di un farmaco antipsicotico) tra i 221.846 pazienti nella popolazione abbinata: 106 episodi (0,10%) tra 110.923 pazienti nel gruppo metilfenidato e 237 episodi (0,21%) tra 110.923 pazienti nel gruppo amfetamina. Il tempo mediano dalla dispensazione del primo stimolante per l'episodio psicotico era di 128 giorni (intervallo interquartile da 48 a 333). Per l'analisi primaria pre-specificata, un nuovo uso di amfetamina era associata ad un rischio più elevato di psicosi rispetto al nuovo uso di metilfenidato tra pazienti nella popolazione abbinata, con un HR raggruppato di 1,65 (95% intervallo di confidenza [CI], da 1,31 a 2,09). Il tasso di incidenza di psicosi era di 1,78 episodi per 1000 anni-persona di esposizione al farmaco nel gruppo metilfenidato e 2,83 episodi per 1000 anni-persona nel gruppo dell'amfetamina.

Nelle analisi post hoc, vi era un rischio più elevato di psicosi con amfetamina piuttosto che con metilfenidato tra i pazienti trattati dai medici di medicina generale e dai pediatri, ma non tra quelli trattati dagli psichiatri. È stato osservato un effetto maggiore nei pazienti che hanno ricevuto solo formulazioni a rilascio prolungato di entrambi gli stimolanti (HR per psicosi=1,77; IC95% da 1,30 a 2,40) e nei pazienti che hanno ricevuto lisdexamfetamina rispetto al metilfenidato a rilascio prolungato (HR=1,54; 95% CI da 1,10 a 2,16), ma un effetto di minore dimensione nei pazienti che hanno ricevuto formulazioni a rilascio immediato (HR=1,32, IC 95% 0,77 a 2,29).

In questo studio di coorte che ha coinvolto 221.846 adolescenti e giovani adulti affetti da ADHD trattati con metilfenidato o amfetamina, 343 pazienti hanno ricevuto una nuova diagnosi di psicosi e una successiva prescrizione di antipsicotico. La percentuale di pazienti che ha avuto un episodio psicotico è stato dello 0,10% nel gruppo trattato con metilfenidato e dello 0,21% nel gruppo trattato con amfetamina. L'analisi post hoc per sottogruppi ha mostrato un aumento del rischio di psicosi con l'amfetamina rispetto al metilfenidato nei pazienti trattati dai medici di medicina generale e dai pediatri rispetto agli psichiatri, anche se la natura delle analisi e della potenza inadeguata dello studio limita l'interpretazione di questi risultati.

I punti di forza di questo studio includono l'ampia dimensione della popolazione e la coerenza delle informazioni contenute nei due database. Tuttavia, vi sono anche diversi limiti dello stesso. In primo luogo, fattori di confondimento non considerati e valutati potrebbero essere responsabili dei risultati ottenuti. Secondo, diversi studi riportano alti tassi di abuso di stimolanti tra gli studenti universitari, con preferenza delle formulazioni a rilascio immediato di amfetamina. Tuttavia, se l'abuso di stimolante tra gli studenti universitari giustificasse i risultati di tale studio la dimensione di tale effetto dovrebbe essere maggiore in tale sottogruppo di pazienti. Al contrario, è stato osservato un effetto inferiore in questo

sottogruppo di soggetti. Data la struttura dei database, è possibile risalire alla prescrizione e dispensazione del metilfenidato e dell'amfetamina, ma non è noto se o come sono stati assunti dai pazienti. Inoltre, la deviazione tra i pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di stimolante è alta, compresa tra il 18,6% e il 61,7%, e la deviazione dell'amfetamina è stata maggiore del metilfenidato. Il tasso assoluto di psicosi e le differenze nel tasso di psicosi tra i gruppi esposti ai due farmaci era basso, possibilmente a causa della rigorosa definizione dell'outcome. In conclusione, il rischio di psicosi di nuova insorgenza era di circa 1 su 660 pazienti che hanno ricevuto una prescrizione di stimolante per il trattamento dell'ADHD, ma il rischio era circa il doppio nel gruppo trattato con amfetamina rispetto al metilfenidato.

**Parole chiave:** psicosi, ADHD, metilfenidato, amfetamina, banche dati, studio di coorte

**Conflitti di interesse:** Alcuni autori hanno dichiarato di aver ricevuto *grants* e *fees* da diversi Istituti o aziende farmaceutiche. I dati e le analisi dello studio sono stati fornite dalla Divisione di Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia del *Brigham and Women's Hospital*.

**Referenze:**

Moran LV, et al. Psychosis with Methylphenidate or Amphetamine in Patients with ADHD. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1128-1138.

## Eventi avversi a farmaco 2.0 - "let us get SERIOs": esigenza di nuove strategie di segnalare gli eventi avversi nell'era dell'immunoncologia

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

A seguito della rapida espansione dell'uso degli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) nel trattamento di diversi tipi di tumori, di patologie autoimmuni e di pazienti trapiantati, nasce l'esigenza di conoscere incidenza, *management* ed esiti degli eventi avversi ad essi associati al fine di ridurre morbilità e mortalità correlate alla terapia. Ciò è enfatizzato dal fatto che gli ICI agendo su più organi possono occasionalmente provocare conseguenze irreversibili anche dopo interruzione del trattamento. Inoltre, poiché gli ICI sono prevalentemente usati nel trattamento adiuvante e neoadiuvante in fase precoce di un carcinoma, dove non è ancora chiaro il loro profilo beneficio/rischio, è particolarmente importante riportare in maniera precisa gli eventi avversi associati, soprattutto quando si manifestano danni con invalidità permanente o con esiti fatali. Vista la necessità di migliorare la segnalazione di eventi avversi negli studi di immunoterapia, bisogna sfruttare al meglio le risorse disponibili per implementare le conoscenze sulla sicurezza degli ICI, i fattori di rischi di eventi avversi e la loro gestione.

Un gruppo di lavoro di oncologi ha sviluppato le raccomandazioni "Side Effect Reporting in Immuno-Oncology (SERIO)" con lo scopo di promuovere la conoscenza sulle reazioni avverse correlate all'immunoterapia.

### 1. Documentare gli eventi avversi che modificano lo stile di vita

Quando si riportano gli eventi avversi durante la realizzazione di un trial clinico si deve includere la frequenza di sequele permanenti indotte dall'immunoterapia. Questi numeri possono, difatti, guidare la scelta tra una terapia con un ICI che raramente comporta danni permanenti e una terapia che non ha praticamente nessun rischio di sviluppare un evento avverso con sequele permanenti, ad esempio, la terapia combinata dabrafenib+trametinib nel trattamento del melanoma, soprattutto nel caso di pazienti a basso rischio di recidive e, quindi, di decesso da progressione del carcinoma per i quali, invalidità permanenti, quali diabete mellito o neurotossicità permanente, anche se molto rare, sarebbero più rilevanti.

### 2. Analizzare eventi avversi rari e fatali

Gli eventi avversi rari e fatali associati ad un trattamento devono essere prontamente riportati e analizzati nei report dei trial clinici. Fino ad oggi, questi eventi se non raggiungevano una frequenza pari al 5%, non venivano pubblicati. Un esempio è rappresentato dalla cardiotossicità. Sebbene altamente fatale, l'aumento del tasso di evento cardiovascolare viene riportato in maniera incongruente durante le conferenze internazionali. Tuttavia, la frequenza

di un evento avverso non corrisponde necessariamente alla sua gravità e, come già fatto presente nell'ambito dell'iniziativa "trial reporting in immune-oncology", non è sufficiente riportare gli eventi avversi in un formato non standardizzato, ma occorre un registro specifico. Oltretutto, per identificare un evento avverso raro è necessario trattare coorti più ampie.

### 3. Acquisire dati prospettici sulla sicurezza

I dati sulla sicurezza dell'immunoterapia devono essere raccolti in maniera prospettica, perché la gestione degli eventi avversi può avere un impatto critico sulla morbilità e mortalità in pazienti trattati con ICI. Tuttavia, fattori di rischio, incidenza, caratteristiche patogenetiche e gestione di un evento avverso non sono valutati nella maggior parte degli studi clinici. A fronte del fatto che il profilo di sicurezza dell'immunoterapia resta un obiettivo cruciale della ricerca, specialmente nei casi in cui l'evento avverso è grave, raro e refrattario al trattamento con steroidi, infliximab o micofenolato, una delle maggiori problematiche è trovare i fondi per realizzare tali studi sulla sicurezza. Per cui bisogna basarsi solo su dati raccolti in maniera retrospettiva con tutti i limiti correlati a questo approccio metodologico. A tal proposito, uno studio condotto in Giappone che ha esaminato più di 10000 pazienti trattati con ICI raccogliendo dati prospettici tramite una survey post-marketing, potrebbe rappresentare un metodo alternativo per la valutazione degli eventi avversi a immunoterapia.

### 4. Considerare particolari sottopopolazioni a rischio

È necessario raccogliere dati relativi a particolari sottopopolazioni a rischio che sono state escluse da studi clinici, come soggetti con patologie autoimmuni o affetti da HIV o epatite di tipo B o C. Diverse iniziative cercano di colmare tale *gap* proprio alla luce del fatto che queste sottopopolazioni rappresentano ancora una zona d'ombra per i clinici. Essere in grado di anticipare, o meglio, prevenire episodi di esacerbazioni di patologie autoimmuni o di rigetto post-trapianto potrebbe sicuramente mitigare tali situazioni. A tale scopo l'implementazione di un registro ad hoc potrebbe rappresentare una valida strategia.

### 5. Riportare gli esiti a lungo termine

L'immunoterapia ha dato il via all'era della "sopravvivenza" soprattutto per alcune patologie neoplastiche maligne come il melanoma avanzato. Alla luce dell'aumentata aspettativa di vita è sicuramente necessario un periodo di osservazione degli eventi avversi più dilatato nel tempo e una maggiore attenzione alla qualità di vita dei pazienti. Ciò acquista maggiore rilevanza se si considera che alcuni eventi avversi associati all'utilizzo degli ICI si caratterizzano di un lungo periodo di latenza, talora con un *onset* successivo anche al completamento della terapia farmacologica soprattutto quando l'immunoterapia comincia in fase precoce.

Al fine di ottimizzare il beneficio terapeutico dell'immunoterapia sarebbe necessario limitare l'impiego di strategie terapeutiche associate a mortalità e/o morbidità. Ciò richiederebbe però dati di elevata qualità per poter meglio analizzare sia la patogenesi che la risposta alla gestione dell'evento avverso al fine di una maggiore garanzia di sicurezza per il paziente.

Le raccomandazioni SERIO, pertanto, hanno lo scopo di migliorare la segnalazione degli eventi avversi da immunoterapia sia nella fase pre- che post-marketing e cercare di definire meglio fattori di rischio, gestione e sequele correlate soprattutto agli eventi avversi gravi.

**Conflitto di interesse:** Gli autori hanno dichiarato di non avere alcun conflitto di interesse.

**Parole chiave:** sicurezza, immunoterapia, segnalazione di eventi avversi.

#### Riferimento bibliografico

Heinzerling L. et al. Adverse events 2.0 - Let us get SERIOs: New reporting for adverse event outcomes needed in the era of immuno-oncology. *European Journal of Cancer*. 112 (2019): 29-31.

**Efficacia di Ceftriaxone più Metronidazolo verso Antibiotici anti-pseudomonas nel trattamento della appendicite perforata nei bambini***A cura del Dott. Luca Gallelli*

L'appendicite è la più comune emergenza chirurgica nei bambini, ed il 35% di essi sviluppa appendicite complicata. I bambini con appendicite perforata sviluppano nel 14% dei casi complicanze post operatorie come infezioni e ascessi addominali. Il trattamento di scelta è rappresentato dalla terapia antibiotica empirica ad ampio spettro spesso rivolta anche al trattamento delle infezioni sostenute da pseudomonas aeruginosa con un aumento delle resistenze antibiotiche. Ciò ha portato i Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) a moderare l'utilizzo di antibiotici anti-pseudomonas [12], e a suggerire di indagare se tali antibiotici sono veramente necessaria per il trattamento delle perforazioni di appendicite nei bambini.

Lo scopo dello studio è stato quello di confrontare gli effetti clinici del trattamento con ceftriaxone e metronidazolo (CTX / MTZ) versus antibiotici anti-pseudomans ad ampio spettro in bambini con appendicite perforata.

E' stata effettuato uno studio retrospettivo di coorte, in cui sono stati valutati gli antibiotici utilizzati nel trattamento delle perforazioni di appendicite nell'ospedale pediatrico di Filadelfia. Sono stati inclusi nello studio i bambini ricoverati in ospedale tra gennaio 2011 e marzo 2015 e sottoposti a chirurgia per appendicite perforata e trattati con (CTX / MTZ) o un antibiotico antipseudomonas (cefepime, ceftazidime, piperacillina/tazobactam, ciprofloxacina, imipenem, o meropenem) entro i primi due giorni dopo il ricovero.

Sono stati anche esclusi i bambini che: 1) avevano ricevuto un trattamento con farmaci amino glicosidici; 2) non avevano ricevuto una diagnosi confermata di appendicite perforata; 3) erano stati ospedalizzati 48 ore prima della diagnosi; 4) avevano una storia di appendicite o che erano in trattamento con agenti inotropi o che erano immunocompromessi; 5) avevano ricevuto un altro regime antibiotico entro i primi due giorni dalla diagnosi .

L'end-point primario è stato rappresentato dallo sviluppo di complicanze post-operatorie, definito come sviluppo di un'infezione incisionale o di un ascesso entro sei settimane dalla dimissione dal ospedale. L'end-point secondario è stato rappresentato dai giorni di degenza e dal numero di pazienti con complicanze correlate all'uso di antibiotici, compresa allergia, infezione da Clostridium difficile e mugugno.

Nel periodo di studio sono stati analizzati i dati relativi a 1576 bambini con appendicite, di questi 382 avevano una appendicite perforata e 353 (222 Maschi e 131 Femmine) sono stati inclusi nello studio. Dei bambini inclusi, 101 sono stati trattati con antibiotici antipseudomonas (63 maschi e 38 femmine) e 252 con l'associazione (CTX / MTZ) (155 maschi e 97 femmine). Gli antibiotici antipseudomonas più usati sono stati ciprofloxacina per via parenterale e metronidazolo (68/101; 67,3%) seguito da piperacillina / tazobactam (36; 35,6%). Nello studio la sostituzione del farmaco a causa del fallimento terapeutico o a una complicanza legata agli antibiotici si è verificato in 53 pazienti: 35 (13,9%) nel gruppo CTX / MTZ e 18 (17,8%) nel gruppo antipseudomonas. Dei 353 pazienti, 55 (15,6%) hanno avuto una complicanza post-operatoria: 18 (17,8%) nel gruppo antipseudomonas e 37 (14,7%) nel gruppo CTX / MTZ. Dei bambini con complicanza postoperatoria, 2 (0,6%) hanno avuto un'infezione della ferita (Gruppo CTX/MTZ), 36 (10,2%) hanno sviluppato un ascesso trattato farmacologicamente (14 nel Gruppo antipseudomonas e 22 nel Gruppo CTX/MTZ), e 22 (6,9%) hanno sviluppato un ascesso che è stato trattato chirurgicamente o mediante una tecnica di radiologia interventistica (7 nel Gruppo antipseudomonas e 15 nel Gruppo CTX/MTZ). Tra i 55 pazienti con complicanza post-operatoria, 49 hanno avuto la complicazione durante il periodo iniziale del ricovero (quattro dei quali hanno anche avuto una complicazione post-dimissione), e sei ha subito una complicazione post-dimissione. Tra i 304 bambini che non hanno avuto complicazione post-operatoria, 46 (15,1%) sono stati dimessi con antibiotici per via endovenosa, mentre 258 (84,9%) sono stati dimessi con antibiotici orali. Nell'analisi univariata, il sesso maschile, l'etnia non ispanica, e la durata dei sintomi prima della presentazione era associata con una complicazione postoperatoria. In un modello di

regressione logistica multivariata aggiustata per età, sesso, etnia e durata dei sintomi prima della presentazione, le probabilità di una complicazione postoperatoria da antibiotici anti-pseudomonici era 1,25 (95% di confidenza intervallo [CI] 0,66-2,40) rispetto al trattamento con CTX /MTZ.

In conclusione, questo studio non supporta la necessità di utilizzare gli antibiotici antipseudomonas nel trattamento della appendicite perforata nei bambini. Data la frequenza di questa condizione, gli ospedali dovrebbero considerare questi dati quando determinano il regime antibiotico ottimale per i bambini con questa patologia.

**Parole chiave:** appendicite perforata, trattamento, complicanze

**Conflitto di interessi:**

Lo studio è stato supportato da un grant dato dal National Institutes of Health Training al Center for Pharmacoepidemiology Research and Training Grant of the University of Pennsylvania (T32 GM-075766 to RFH) e dal National Institutes of Health (U54-GM104941 to LKH). Nessuno degli autori ha ricevuto grant o altre forme di pagamento per tale lavoro; inoltre nessuno degli autori ha dichiarato conflitto di interessi

**Riferimenti bibliografici**

Hamdy et al. Comparative Effectiveness of Ceftriaxone plus Metronidazole versus Anti-Pseudomonal Antibiotics for Perforated Appendicitis in Children. SURGICAL INFECTIONS 2019.

**Efficacia del tildrakizumab nella psoriasi a placche moderata-grave: analisi di tre studi randomizzati controllati**

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Nonostante l'utilizzo di farmaci biologici abbia portato ad un grande miglioramento dei risultati nel trattamento della psoriasi a placche, rimane la necessità di trovare un trattamento comodo, ben tollerato ed efficace. Il tildrakizumab è un anticorpo umanizzato della classe delle IgG1 che lega ad alta affinità alla IL-23p19 ed è attualmente in via di sviluppo per il trattamento delle forme moderate o gravi di psoriasi a placche. Sono disponibili numerosi dataset rappresentanti 2081 pazienti trattati con tildrakizumab alle dosi di 100 o 200 mg, placebo o etanercept (ETN) nel corso di studi randomizzati e controllati. I set di dati provenienti da questi studi raggruppati aumentano il numero di pazienti disponibile per analisi, consentendo anche un'analisi per sottogruppi che potrebbe non essere sufficientemente potente negli studi individuali.

L'obiettivo principale di questa analisi era di consolidare i risultati di efficacia del tildrakizumab nella psoriasi a placche moderata o grave, raggruppando i dati di tre studi randomizzati e controllati con placebo. Ulteriori obiettivi erano quelli di utilizzare i dati aggregati per valutare l'efficacia del tildrakizumab in base al peso corporeo o alla precedente esposizione ad altri farmaci biologici ed analizzare le variabili associate alla risposta clinica.

Questo lavoro ha analizzato i dati di tre studi clinic internazionali randomizzati, controllati, e multicentrici (P05495 (fase 2; NCT01225731), reSURFACE 1 (fase 3; NCT01722331) e reSURFACE 2 (fase 3; NCT01729754)). I pazienti arruolati erano adulti con psoriasi a placche moderata-severa definita da un'estensione  $\geq 10\%$  della superficie corporea,  $\geq 3$  Physician's Global Assessment (PGA) e da un PASI (Psoriasis Area e Severity Index)  $\geq 12$ .

I pazienti randomizzati sono stati stratificati in base al peso corporeo ( $\leq 90$  kg vs  $> 90$  kg). Nella parte 1 (settimane 1-16) dello studio P05495 i pazienti sono stati randomizzati al tildrakizumab sottocutaneo alle dosi di 200 mg, 100 mg, 25 mg, 5 mg o placebo e il trattamento è stato amministrato alle settimane 0 e 4.

Nella parte 2 (settimane 16-52), i pazienti sono stati ri-randomizzati a tildrakizumab alla settimana 16 in base alla risposta valutata con lo score PASI 75 ed il trattamento è proseguito ogni 12 settimane. Nella parte 1 (settimane 1-12) degli studi reSURFACE 1 e 2, i pazienti sono

stati randomizzati a ricevere sottocute il tildrakizumab alle dosi di 100 mg, 200 mg o placebo ed il trattamento è stato somministrato alle settimane 0 e 4.

Pazienti che hanno ricevuto ETN nella parte 1 di reSURFACE 2 hanno continuato il loro trattamento ETN una volta alla settimana nella parte 2. Nella parte 3 (settimane 28-64 nel reSURFACE 1 e settimane 28-52 nel reSURFACE 2), i pazienti sono stati ri-randomizzati a tildrakizumab 100 mg o 200 mg (o placebo in reSURFACE 1) in base alla risposta completa (PASI  $\geq$  75) o parziale (PASI  $\geq$  50 ma con PASI  $<$ 75) e hanno poi ricevuto un trattamento ogni 12 settimane.

I pazienti con risposta all'ETN nello studio reSURFACE 2 hanno interrotto il trattamento nella parte 3, mentre i partial responders (PASI  $\geq$  50 e PASI  $<$ 75) e i non responders (PASI  $<$ 50) hanno ricevuto il tildrakizumab alla dose di 200 mg.

Nello studio P05495 l'endpoint primario era la proporzione di pazienti che avevano uno score PASI  $>$  75 alla settimana 16. Come endpoint secondario erano considerate le proporzioni di pazienti che avevano raggiunto un PASI di 75 alla settimana 12 e un punteggio PGA di "clear" o "minimal" alla settimana 16. Come endpoint secondari aggiuntivi sono state considerate le percentuali di pazienti che avevano raggiunto un PGA punteggio di clear o minimal alla settimana 12, e PASI 90 e 100 alle settimane 12 e 16. Negli studi reSURFACE 1 e 2, gli endpoint co-primari erano la percentuale di pazienti che avevano almeno PASI 75 e un punteggio PGA di "clear" o "minimal", con almeno una riduzione di 2 gradi dalla baseline (risposta PGA) alla 12<sup>a</sup> settimana. Le percentuali di pazienti con PASI 90 e PASI 100 alla 12<sup>a</sup> settimana erano endpoint clinici fondamentali negli studi reSURFACE 1 e 2. Il confronto con l'ETN dopo 12 settimane e 28 settimane di trattamento era uno degli endpoint secondari chiave dello studio reSURFACE 2.

In questa analisi post hoc sono state valutate le risposte col PASI 75, PASI 90, PASI 100 e PGA dopo trattamento con tildrakizumab 100 mg e 200 mg e confrontate con il pool di pazienti trattati con placebo utilizzando i dati della Parte 1 dei vari studi. Tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di farmaco in studio sono stati analizzati nella parte 1; tutti i pazienti che hanno completato la parte 1 e ricevuto almeno una dose di farmaco nella Parte 2 sono stati inclusi nelle analisi relative alla parte 2 dello studio. I pazienti con dati mancanti nelle prime 12 settimane sono stati trattati come non responder nella parte 1.

Per valutare i predittori di risposta sono state valutate variabili continue quali la media del PASI, indice di massa corporea (BMI), PGA e PASI specifico per la regione della testa, così come le percentuali di risposta o non risposta all'8<sup>a</sup> settimana. La risposta è stata definita in questa analisi come uno score PASI 50 o PASI 90 alle settimane 12 e 28.

In tutto 2081 pazienti sono stati trattati con tildrakizumab 100 mg (n = 705) o 200 mg (n = 708), placebo (n = 355) o ETN (n = 313) ed inclusi nell'analisi raggruppata. Quasi tutti i pazienti trattati hanno completato la Parte 1 (2000 / 2081; 96,1%) e sono stati inseriti nella Parte 2 degli studi clinici. I dati demografici e le caratteristiche della malattia dei pazienti randomizzati erano simili tra i vari gruppi di trattamento.

Il PASI mediano è diminuito con il trattamento con tildrakizumab già alla settimana 12. Inoltre, la percentuale di pazienti con PASI 75, PASI 90 e PASI 100 (responder) alla settimana 12, o con scala PGA definita come "clear" o "minimal" alla settimana 12, era significativamente migliore con entrambe le dosi di tildrakizumab rispetto al placebo (P  $<$ 0,0001 per tutti i confronti). Per quanto riguarda le risposte cliniche osservate alla settimana 12 nello studio reSURFACE 2, le percentuali di responder con PASI 75, PASI 90, PASI 100 e PGA erano significativamente più alti con il tildrakizumab alla dose di 200 mg rispetto all'ETN, così come le percentuali di PASI 75, PASI 90 e PASI 100 con il tildrakizumab alla dose di 100 mg. È stato anche osservato un aumento delle risposte con il trattamento continuo con tildrakizumab negli studi reSURFACE 1 e 2, osservando le differenti risposte ottenute alla settimana 12 rispetto alla settimana 28. Il numero di responder era infatti salito alla settimana 28 al 78% dei pazienti con PASI 75, 58% con PASI 90, 29% con PASI 100 e 70% con PGA clear o minimal.

La differenza nella percentuale di pazienti che raggiungono PASI 75 alla settimana 12 con tildrakizumab 100 mg o 200 mg è stato significativo rispetto al placebo per tutti i sottogruppi di peso analizzati. Risultati simili sono stati osservati per il PASI 90, PASI 100 e PGA. Le risposte PASI e PGA al tildrakizumab erano numericamente maggiori nei pazienti con peso corporeo più basso rispetto ai pazienti con peso corporeo più elevato. Sono state osservate risposte migliori nei pazienti con più alto peso corporeo trattati con tildrakizumab



alla dose di 200 mg rispetto a quelli trattati con tildrakizumab 100 mg, se confrontati con il placebo o l'ETN.

Hanno raggiunto più facilmente un PASI 75 alla settimana 12 i pazienti trattati con tildrakizumab alle dosi di 100 mg o 200 mg rispetto ai pazienti trattati con placebo, indipendentemente dalla precedente esposizione ad una terapia basata su biologici. Per quanto riguarda le risposte PASI 90 e PGA osservate nei pazienti trattati con tildrakizumab alle dosi di 100 mg e 200 mg rispetto al placebo, sono state osservate più risposte nei pazienti che non avevano mai ricevuto biologici.

Per quanto riguarda i pazienti che avevano ottenuto un PASI 100, la precedente esposizione a farmaci biologici sembra avere influenzato esclusivamente le risposte alla dose di 100 mg e non a quella di 200 mg, la quale è risultata significativamente migliore nel gruppo trattato rispetto al gruppo con placebo, indipendentemente dall'esposizione a biologici.

La percentuale di pazienti (95% IC) che ha raggiunto un PASI 75 alla 12<sup>o</sup> settimana nel sottogruppo di pazienti di etnia caucasica era del 55,5% (50,2%, 60,4%) con tildrakizumab 100 mg e del 60,2% (55,0%, 64,9%) con tildrakizumab 200 mg rispetto al placebo ed era del 51,1% (37,8%, 62,2%) con tildrakizumab 100 mg e del 53,2% (40,5%, 63,6%) con tildrakizumab 200 mg nel sottogruppo di etnia asiatica. Simili risultati, ovvero l'osservazione di più risposte cliniche alla terapia nel sottogruppo di pazienti caucasici rispetto a quelli asiatici, sono stati osservati anche per il PASI 90, PASI 100 e PGA. Il numero di pazienti nel sottogruppo degli afroamericani era troppo piccolo per fare confronti definitivi con gli altri sottogruppi.

Nessuna delle variabili continue è risultata essere predittiva di una risposta PASI 90. Avere una risposta PASI  $\geq 50$  rispetto ad una risposta PASI  $< 50$  alla 8<sup>o</sup> settimana di terapia con il tildrakizumab alla dose di 100 mg sembra essere predittivo di una risposta PASI 90 alla 12<sup>o</sup> settimana ( $49,7 \pm 2,4\%$  vs  $3,3 \pm 1,4\%$ ) e 28<sup>o</sup> settimana ( $64,4 \pm 2,3\%$  vs.  $21,8 \pm 3,4\%$ ). Tendenze simili nelle risposte predittive sono state osservate con il tildrakizumab usato alla dose di 200 mg.

In conclusione, i dati raccolti dai tre studi randomizzati e controllati considerati hanno confermato l'efficacia di tildrakizumab per le forme di psoriasi croniche moderate e gravi. L'analisi dei sottogruppi hanno indicato che dosi più elevate di tildrakizumab possono migliorare l'efficacia del trattamento dei pazienti con peso corporeo maggiore. Inoltre, sono state osservate risposte tendenzialmente migliori in pazienti mai trattati precedentemente con farmaci biologici.

Una limitazione dell'analisi corrente è che in tutti gli studi clinici analizzati il placebo è stato somministrato solo per un breve periodo (12 o 16 settimane). Pertanto, non sono disponibili analisi dell'efficacia del tildrakizumab rispetto al placebo a lungo termine.

**Parole chiave:**

Psoriasi a placche; Tildrakizumab; Studio Randomizzato; Efficacia.

**Conflitto di interessi:**

Tutti gli autori hanno dichiarato i loro eventuali conflitti di interesse nella pubblicazione.

**Riferimenti bibliografici:**

Papp KA, Reich K, Blauvelt A, Kimball AB, Gooderham M, Tying SK, Sinclair R, Thaci D, Li Q, Cichanowitz N, Green S, La Rosa C.

Efficacy of tildrakizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis: pooled analysis of three randomized controlled trials at weeks 12 and 28.

J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019 Mar 5. doi: 10.1111/jdv.15400.

**Evidenze cliniche sul miglioramento della sopravvivenza globale dei farmaci antitumorali approvati dall'Agencia Europea dei Medicinali tra il 2009 e il 2015***A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli*

La sopravvivenza globale (OS), la qualità di vita (QoL) e/o il profilo di tossicità rappresentano i parametri migliori per valutare l'efficacia di farmaci antitumorali. Un farmaco viene autorizzato all'immissione in commercio sulla base di un rapporto rischio-beneficio favorevole. L'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) ha stabilito che un miglioramento della OS rappresenta il dato clinico più significativo per uno studio clinico. Tuttavia, l'introduzione nel 2006 di autorizzazioni all'immissione in commercio condizionate ha contribuito alla commercializzazione di farmaci antitumorali, anche sulla base di dati clinici incompleti, con dubbi profili rischio-beneficio. Nonostante gli obblighi di uno stretto monitoraggio nella fase post-commercializzazione, spesso questi dati clinici non sono sufficienti o arrivano molto in ritardo rispetto a quanto richiesto, incrementando così la probabilità di avere sul mercato farmaci potenzialmente inefficaci o poco sicuri per salute pubblica.

L'obiettivo del presente lavoro è stato quello di analizzare i dati clinici relativi alle terapie farmacologiche con dubbi profili rischio-beneficio e di identificare i relativi studi clinici di monitoraggio della OS dopo almeno 3 anni dall'approvazione EMA.

Gli autori hanno incluso nello studio farmaci antitumorali con dubbio profilo rischio-beneficio, che erano stati approvati dall'EMA tra il 1° gennaio 2009 e il 31 Maggio 2015. Il tempo di monitoraggio stabilito è stato di almeno 3 anni dopo l'autorizzazione. Per l'identificazione degli studi clinici, gli autori hanno analizzato i dati ottenuti da ClinicalTrials.gov, *European Public Assessments Reports* (EPARs) e PubMed. In totale, sono stati identificati 102 studi clinici di approvazione. La maggior parte dei farmaci erano indicati per il trattamento di linfomi e leucemie (30,4%), tumori gastrointestinali (14,7%) e carcinoma della mammella (12,8%). In 43 studi (42,2%) non sono stati dimostrati dati significativi in termini di OS (4,9%) o non sono stati raggiunti gli end-point primari (37,3%). Durante il monitoraggio, sono stati identificati studi di aggiornamento per 27 (62,8%) farmaci. Di questi, solo 11 avevano riportato miglioramenti della OS. Includendo anche gli studi dopo almeno 3 anni dall'approvazione EMA ( $n=114$ ), solo per 73 farmaci su 102 erano stati riportati miglioramenti della OS, mentre per le rimanenti 29 terapie (28,4%) non risultavano informazioni ( $n=24$ ) o si riportavano risultati negativi ( $n=5$ ). Nonostante i numerosi studi pubblicati dopo l'approvazione EMA, circa un terzo delle terapie non riporta dati sulla sopravvivenza globale. Per nessuno di questi farmaci era stato valutato il ritiro dal mercato, nonostante il fatto non ci fossero miglioramenti della OS negli studi di aggiornamento anche dopo 3 anni dall'approvazione. Poiché la valutazione della OS richiede tempi piuttosto lunghi, negli studi clinici sono solitamente utilizzati end-point surrogati, come malattia residua minima o la sopravvivenza libera da progressione, che possono rappresentare uno dei motivi dell'elevata percentuale di mancanza di informazioni sulla OS. Nel complesso, questi risultati rafforzano la necessità di un monitoraggio più lungo dopo l'approvazione da parte di EMA e solleva l'ipotesi che un farmaco dovrebbe essere valutato anche in successive linee di trattamento o rivalutato in un setting recidivante in cui il miglioramento della OS potrebbe essere dimostrato più velocemente. L'introduzione della medicina personalizzata dimostra che i benefici di un farmaco antitumorale possono essere superiori in una specifica sottopopolazione di pazienti. Questo aspetto è stato riscontrato anche in questo studio. Infatti, mentre da una prima analisi i dati sulla OS risultavano negativi, la valutazione di una pre-specificata sottopopolazione aveva evidenziato miglioramenti significativi della OS. La crescente incertezza dell'efficacia clinica dei farmaci oncologici al momento dell'approvazione e dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio è una delle più grandi sfide per la sanità pubblica. Anche un importante studio clinico americano ha dimostrato che il 67% delle autorizzazioni da parte della FDA, sono state ottenute sulla valutazione di end-point surrogati e che, anche dopo una media di 4,5 anni dall'immissione in commercio, solo 5 su 36 farmaci mostravano miglioramenti della OS. Rispetto a precedenti studi clinici, in questa analisi gli autori hanno incluso farmaci in un ampio intervallo di tempo dall'autorizzazione all'immissione in commercio, indipendentemente dal tipo di approvazione o dall'indicazione clinica. Un limite importante, invece, è stato quello di scegliere un intervallo di tempo di almeno 3 anni dopo l'approvazione, che molto probabilmente risulta troppo stretto per

identificare possibili miglioramenti della OS per alcuni tipi di farmaci.

In conclusione, per un terzo dei farmaci oncologici con dubbi profili rischio-beneficio al momento dell'approvazione EMA non vengono dimostrati miglioramenti della OS anche diversi anni dopo l'immissione in commercio. La scarsa disponibilità di dati sulla sopravvivenza a lungo termine, tuttavia, è associata principalmente alla mancanza di efficienti strategie di monitoraggio post-autorizzazione.

Sebbene una più rapida disponibilità dei farmaci possa giocare un ruolo importante nel sistema sanitario, sarebbe anche necessario ritirare dal mercato quelli che risultano inefficaci. Per far fronte a questo problema, servirebbe un monitoraggio sistematico più ampio, trasparente e automatizzato per tutti i nuovi farmaci, in modo da assicurare i massimi benefici clinici e ridurre qualsiasi potenziale rischio per la salute pubblica.

**Parole chiave:** monitoraggio addizionale, profilo rischio/beneficio, autorizzazione all'immissione in commercio condizionata, sopravvivenza globale, farmaci antitumorali, Agenzia Europea dei Medicinali, revisione.

**Riferimenti bibliografici:** Grössmann N, Robausch M, Rosian K, Wild C, Simon J. Monitoring evidence on overall survival benefits of anticancer drugs approved by the European Medicines Agency between 2009 and 2015. Eur J Cancer. 2019 Mar;110:1-7.

---

## 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/info\\_farmaci](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

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 Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma)

---

**[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)**

**[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](http://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](mailto: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/>, 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

La Società dichiara che i dati personali comunicati dall'utente sono trattati in conformità alle disposizioni del D. Lgs. 196/2003 ed alla normativa comunitaria secondo quanto indicato specificamente nell'informativa privacy reperibile sul sito internet della Società all'indirizzo [https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa\\_Privacy\\_SIF\\_Generica.pdf](https://sif-website.s3.amazonaws.com/uploads/attachment/file/240/Informativa_Privacy_SIF_Generica.pdf) che l'utente, con la sottoscrizione del presente Contratto, dichiara di aver compiutamente visionato, compreso e accettato.

Qualora non intendeste ricevere ulteriori comunicazioni vi preghiamo di inviare una risposta all'indirizzo [sif.farmacologia@segr.it](mailto:sif.farmacologia@segr.it) con oggetto: CANCELLA.