



Newsletter numero 264 del 15.10.2019

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

- Uso di ondansetron durante la gravidanza e rischio di malformazioni congenite maggiori: review sistematica e meta-analisi
- Impatto del trattamento con perampanel sulla qualità della vita in pazienti con epilessia focale farmaco-resistente: uno studio osservazionale italiano
- Integrazione di osimertinib nella pratica clinica per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)
- Utilizzo in Europa di eltrombopag per il trattamento dell'anemia aplastica
- Benefici dell'estratto di semi di uva nella riparazione delle ferite e in altre condizioni patologiche

Uso di ondansetron durante la gravidanza e rischio di malformazioni congenite maggiori: review sistematica e meta-analisi*A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

Nausea e vomito interessano circa il 70% delle donne in gravidanza. Di solito i sintomi iniziano alla quarta-sesta settimana di gravidanza, presentano la massima intensità a 8-12 settimane e terminano verso la sedicesima settimana. La forma più grave (iperemesi gravidica) interessa circa il 2% delle donne in gravidanza e può richiedere il ricovero.

L'ondansetron è un antagonista del recettore della serotonina 5-HT₃, inizialmente sviluppato per controllare l'emesi indotta da chemioterapici. Si tratta di un farmaco di seconda linea utilizzabile nelle donne con nausea e vomito gravidico se i farmaci di prima linea (Vitamina B6-piridossina, doxilamina/Vitamina B6, difenidramina, dimenidrinato, meclizina, e metoclopramide) non si mostrano efficaci. D'altra parte il suo uso è molto aumentato negli ultimi anni passando da un utilizzo trascurabile nel 2001 (<1% delle donne in gravidanza) ad un ragguardevole 22% nel 2014. L'aumento di utilizzo è stato certamente favorito dalla disponibilità, a partire dal 2006, dell'ondansetron somministrabile per via orale. Non è chiaro se l'ondansetron abbia effetti teratogeni.

Obiettivo di questa review/meta-analisi è di studiare il rischio di malformazioni congenite maggiori in seguito all'uso di ondansetron in gravidanza.

La letteratura analizzata è quella presente nelle principali banche dati al 21 settembre 2016. In particolare, sono stati considerati gli studi osservazionali e gli studi caso controllo nei quali 1) è riportato l'utilizzo di ondansetron, 2) è incluso un gruppo controllo sano o malato, esposto a farmaci antiemetici non teratogeni diversi dall'ondansetron, 3) è riportato il numero di esposizioni e l'outcome degli eventi, 4) i dati riportati non sono sovrapposti a quelli di un altro studio. Nel caso di sovrapposizione, gli autori hanno considerato solo lo studio fatto meglio. Sono stati esclusi case-report, serie di case-report, studi sugli animali, editoriali e review.

Il principale outcome della meta-analisi è stato la frequenza di malformazioni congenite maggiori in figli di donne che hanno assunto ondansetron in gravidanza. Outcome secondario è stato la frequenza di difetti cardiaci, schisi cranio-facciali, palatoschisi isolata, malformazioni genito-urinarie e ipospadia.

Gli autori hanno identificato sette studi di coorte e due studi caso-controllo. Quattro studi di coorte originano da registri scandinavi (2 Danesi, 2 Svedesi), 2 sono stati condotti da autori nord-americani (USA e Canada) e 1 da autori australiani. D'altra parte, uno dei due studi Danesi ed uno dei 2 studi Svedesi sono riportati in abstract e sono in parte sovrapposti agli altri effettuati sullo stesso registro. Per cui questi 2 studi sono stati esclusi dall'analisi. La maggior parte degli studi è stato effettuato su registri elettronici, mentre lo studio canadese è stato effettuato analizzando le chiamate ad un servizio d'informazione che si interfaccia con l'utenza trattando delle problematiche teratogene e lo studio statunitense ha utilizzato dati estratti da un più ampio studio sulla iperemesi gravidica. La frequenza d'esposizione all'ondansetron nel primo trimestre di gravidanza è differente nei diversi studi ma gli autori hanno messo insieme i dati che riguardavano esclusivamente il primo trimestre.

Gli studi considerati per effettuare la meta-analisi hanno anche utilizzato diversi tipi di gruppi controllo. Uno ha usato come gruppo controllo le donne trattate con metoclopramide, un altro studio le donne trattate con meclizina. Altri studi hanno utilizzato donne non trattate. Altri ancora hanno utilizzato due gruppi: donne non trattate e donne con gli stessi sintomi (del gruppo trattato con ondansetron) ma trattate con altri farmaci.

Come detto, gli studi caso-controllo sono due. Il primo ha valutato il rapporto tra i farmaci usati nel primo trimestre di gravidanza in donne con nausea e vomito e le possibili malformazioni. Il secondo ha utilizzato 2 dataset differenti. Questo studio ha valutato retrospettivamente il rapporto tra numerose differenti classi di farmaci usate in queste donne e le malformazioni organo-specifiche.

Tutti gli studi scelti sono risultati di alta qualità secondo la scala Newcastle-Ottawa.

Gli studi considerati hanno valutato un numero totale di 3914 bambini esposti ad ondansetron e 1563139 bambini di controllo. Non è stato osservato un significativo aumento della frequenza di malformazioni congenite maggiori in seguito all'esposizione ad ondansetron. D'altra parte, quando nell'analisi sono state considerati i controlli di uno studio scartato per problematiche

relative al gruppo trattato (analisi di sensibilità), è stato osservato un dato diverso che suggerisce aumento del rischio teratogeno (OR, 1,23; 95%, CI 1,02-1,48).

Il rischio di difetti cardiaci è stato analizzato da 6 studi e l'aumento di rischio non è risultato significativo (OR, 1.26; 95%, CI 0.90-1.77). Anche in questo caso, l'analisi di sensibilità ha cambiato il dato dimostrando un aumento di rischio significativo nei bambini nati da donne esposte a ondansetron (OR, 1,59; 95%, CI 1,14-2,21). Il rischio di schisi cranio-facciali è stato analizzato da 3 studi e l'aumento di rischio non è risultato significativo (OR, 0,89; 95%, CI 0,32-2,50). Il rischio di palatoschisi isolata è stato analizzato solo da 2 studi. Anche relativamente a questa informazione l'analisi primaria non ha registrato un aumento di rischio (OR, 1,13; 95%, CI 0,43-2,97) e l'analisi di sensibilità ha cambiato il dato, dimostrando un aumento di rischio significativo nei bambini nati da donne esposte a ondansetron (OR, 1,77; 95%, CI 1,15-2,72). Al contrario, dati riferiti a casistiche più vecchie hanno addirittura dimostrato una diminuzione del rischio (OR, 0,40; 95%, CI 0,20-0,80). Il rischio di malformazioni genito-urinarie è stato analizzato da 4 studi e l'aumento di rischio non è risultato significativo (OR, 1,55; 95%, CI 0,89-2,69). Il rischio di ipospadia è stato analizzato da 4 studi e, anche per questa malformazione, l'aumento di rischio non è risultato significativo (OR, 1,65; 95%, CI 0,69-3,75).

Il punto più dibattuto relativamente ai potenziali effetti teratogeni dell'ondansetron è l'effetto sul cuore. Oltre ad essere segnalato dall'analisi secondaria di questo studio, altri due studi su coorti indipendenti hanno dimostrato un significativo aumento del rischio teratogeno nei bambini nati da donne che hanno assunto ondansetron. È interessante notare che recenti studi in vitro su cuore fetale di ratto hanno dimostrato una diminuzione della frequenza indotta da ondansetron che, ad alte dosi, favorisce aritmie. Dal momento che le aritmie del cuore fetale possono determinare difetti di sviluppo, l'osservazione degli effetti dell'ondansetron sul cuore fetale di ratto potrebbe avvalorare l'ipotesi che l'ondansetron favorisca malformazioni cardiache.

Gli autori ci dicono anche quali siano, secondo la loro opinione, i punti di forza e le limitazioni del loro studio. La meta-analisi ha incluso diversi studi di alta qualità che avevano affrontato con attenzione la problematica dei fattori confondenti. Le dimensioni dei gruppi trattati e non trattati erano piuttosto grandi, soprattutto per quanto riguarda la stima della frequenza di malformazioni congenite maggiori e malformazioni cardiache e hanno prodotto limiti di confidenza relativamente stretti. Inoltre, gli studi considerati riguardano 3 aree geografiche differenti.

Un limite della meta-analisi è che gli studi non riportavano informazioni esatte rispetto alla dose, alla finestra di esposizione al farmaco, e alla sua durata. Inoltre, i gruppi di controllo erano molto diversi nei diversi studi. Infine, il 60% dei dati analizzati proviene dai registri scandinavi.

Gli autori concludono che l'ondansetron non deve essere utilizzato durante il primo trimestre di gravidanza come prima scelta nel trattamento della donna con nausea e vomito finché non saranno disponibili più dati sulla sua sicurezza. D'altra parte, se è necessario somministrare ondansetron, i dati qui descritti sono rassicuranti perché, ammesso l'ondansetron abbia effetti teratogeni, l'aumento di rischio è, eventualmente, basso.

In conclusione, l'uso di ondansetron durante il primo trimestre di gravidanza non è associato con un aumento significativo della frequenza di malformazioni congenite maggiori, difetti cardiaci, schisi cranio-facciale, malformazioni genito-urinarie e ipospadia nell'analisi primaria. D'altra parte, in funzione degli studi inclusi nella meta-analisi, sono stati osservati risultati diversi rispetto alla significatività rispetto al rischio di malformazioni congenite maggiori e difetti cardiaci e questo raccomanda una sorveglianza attiva sul potenziale teratogenico dell'ondansetron.

Conflitti di interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti d'interesse.

Parole chiave: ondansetron, gravidanza, effetti teratogeni

Riferimenti bibliografici

Kaplan YC et al. Use of Ondansetron during Pregnancy and the Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2019 Jun;86:1-13. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.03.001.

Impatto del trattamento con perampanel sulla qualità della vita in pazienti con epilessia focale farmacoresistente: uno studio osservazionale italiano*A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo*

Il profilo di efficacia e tollerabilità di perampanel, antagonista del recettore del glutammato AMPA, approvato come terapia addizionale per le convulsioni focali e di tipo generalizzato tonico-cloniche in pazienti con epilessia di almeno 12 anni di età, è stato ampiamente definito in studi sperimentali di fase III e confermato in studi di real world in fase post-marketing. Da recenti studi clinici sono emersi aggiornamenti sul profilo di sicurezza, nello specifico, in termini di aumento della frequenza di sonnolenza, vertigini, affaticamento e irritabilità e dell'incidenza di ansia, aggressività e rabbia, risultata più alta in pazienti in trattamento con 8 e 12 mg di perampanel rispetto a placebo. Tuttavia, il contesto di uno studio clinico non consente di conoscere come sono stati valutati gli eventi avversi di natura psichiatrica e se la presenza di precedenti disturbi psichiatrici possa aver influenzato l'insorgenza di questi sintomi e la loro variabilità nel tempo.

Il presente studio osservazionale ha analizzato in maniera prospettica, tramite questionari convalidati di autovalutazione, l'effetto di perampanel sulla funzionalità psicologica e sulla qualità della vita in pazienti con epilessia focale farmacoresistente prima e durante la terapia addizionale con perampanel.

Nel periodo compreso tra Giugno 2015 e Febbraio 2018 sono stati arruolati pazienti di almeno 16 anni di età con epilessia focale farmacoresistente, documentata dalla comparsa di crisi convulsive non controllate da trattamenti precedenti con uno o più farmaci antiepilettici, e sono stati monitorati per sei mesi presso l'Unità di Epilettologia dell'Istituto Neurologico Carlo Besta, Fondazione IRCCS, in collaborazione con il Centro regionale di Epilessia, Ospedale San Paolo, Milano. Sono stati esclusi pazienti con evidenti segni di deficit cognitivo tale da non consentire la compilazione del questionario e la firma del consenso informato. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di perampanel di 2 mg/die, incrementata di 2 mg/die ogni settimana o ogni due settimane, fino al raggiungimento massimo di 12 mg/die. In base alla risposta clinica e alla tollerabilità individuale è stata formulata la dose target per ciascun paziente.

Il protocollo di studio prevedeva la raccolta di informazioni sociodemografiche e cliniche al basale (t0) e dopo 3 (t1) e 6 (t2) mesi dall'inizio del trattamento con perampanel, tramite somministrazione ai pazienti di diversi questionari di autovalutazione sullo stato di irritabilità (*Irritability in Adult Patients with Epilepsy*, I-EPI) sulla qualità della vita (*Quality of Life in Epilepsy*, QOLIE-31), sullo stato depressivo associato alla patologia (*Beck Depression Inventory II*, BDI-II), e sullo stato ansioso (*State-Trait Anxiety Inventory Y-1 and Y-2*, STAI). I-EPI è costituito da 4 sezioni, ognuna delle quali comprende dalle 3 alle 5 domande sull'irritabilità da un punto di vista fisico e verbale, sull'epilessia e sul temperamento. Il punteggio che si ottiene varia da 18 a 108 e punteggi massimi corrispondono a livelli più alti di irritabilità.

QOLIE-31 è sviluppato in sette sezioni (qualità della vita in generale, preoccupazione per la comparsa di crisi, benessere emotivo, energia/affaticamento, funzionalità cognitiva, effetti del trattamento e funzionalità sociale), con un punteggio da 0 a 100, dove score più alti riflettono una migliore qualità della vita.

BDI-II consiste di 21 descrizioni (item) che riguardano i sintomi depressivi più frequentemente riferiti da soggetti con diagnosi di depressione. Gli item possono essere suddivisi in due sottoclassi per valutare sia l'aspetto cognitivo che l'aspetto fisico della depressione. La scala di valutazione prevede quattro punteggi (0, 1, 2, 3) in ordine crescente di severità del sintomo.

STAI è frequentemente utilizzato per la misurazione dell'ansia di tratto (caratterizzata da uno stato emotivo stabile e persistente) o di stato (condizione temporanea riferita ad una determinata situazione) ed include 40 domande, 20 per ciascuna tipologia di ansia, tramite le quali il soggetto valuta su una scala da 1 a 4 (con 1 = per nulla e 4 = moltissimo) quanto le diverse affermazioni si addicono al proprio comportamento.

La comparsa di eventi avversi al trattamento è stata valutata per tutta la durata del periodo di osservazione (sei mesi).

I 56 pazienti inclusi nello studio (51,8% maschi) che hanno iniziato il trattamento con perampanel avevano un'età media di 41 anni e soffrivano prevalentemente di epilessia focale (85,7%) e sintomatica (58,9%). La metà della popolazione (50%) era già stata in trattamento con tre antiepilettici, il 44,6% con due e tre pazienti (5,4%) con quattro farmaci. Il tasso di mantenimento del trattamento con perampanel è stato dell'82,1% a tre mesi e di 64,3% a sei mesi, con una dose media di 7,8 mg ($\pm 2,7$) alla fine del follow-up. Inefficacia ed effetto paradossale sono state le cause principali di interruzione del trattamento in 9 pazienti a tre mesi e 7 pazienti tra il terzo e il sesto mese, in più comparsa di eventi avversi in 3 pazienti. Tredici pazienti (24,1%) hanno riportato una riduzione significativa della frequenza delle crisi convulsive (oltre il 50% di riduzione) e un paziente non ha presentato più crisi dopo 4 mesi di trattamento. Gli eventi avversi più frequentemente segnalati durante i sei mesi di osservazione includevano vertigini (12,5%, 7 pazienti), decadimento cognitivo (8,9%, 5 pazienti), irritabilità (7,1%, 4 pazienti) e disturbi dell'umore (3,6%, 2 pazienti). Dalla valutazione dei punteggi ottenuti dai diversi questionari non sono emerse differenze significative durante il trattamento con perampanel (t0 vs. t1) in termini di irritabilità, di qualità della vita, di sindrome depressiva e di manifestazione di ansia (di tratto e di stato). L'eziologia dell'epilessia, il numero di terapie concomitanti e gli esiti delle crisi epilettiche non sembrano influenzare queste valutazioni. Inoltre, i pazienti che hanno continuato il trattamento, rispetto a quelli che lo hanno interrotto, hanno ottenuto punteggi più alti in termini di qualità della vita e più bassi relativamente all'autovalutazione dell'irritabilità, dell'ansia e della depressione. Nonostante nessuno di questi fattori differisca significativamente tra i due gruppi, l'analisi di regressione logistica ha evidenziato un trend di interruzione della terapia tra i pazienti con un punteggio di irritabilità più alto al basale (*hazard ratio*: 1033, IC al 95%: 0,99-1,069, $p = 0,06$).

Il trattamento di sei mesi con perampanel in pazienti con epilessia farmaco-resistente è risultato ben tollerato e non ha comportato incrementi dei livelli di irritabilità e di stati di ansia o depressivi, né un peggioramento della qualità della vita.

Conflitto di interesse: lo studio ha ricevuto supporto editoriale da Eisai Co. Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da alcune aziende farmaceutiche non inerenti allo studio.

Parole chiave: epilessia, perampanel, qualità della vita, irritabilità, depressione, ansia.
Riferimento bibliografico

Riferimento bibliografico: Deleo F et al. The impact of perampanel treatment on quality of life and psychiatric symptoms in patients with drug-resistant focal epilepsy: an observational study in Italy. *Epilepsy & Behavior*. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.034>.

Integrazione di osimertinib nella pratica clinica per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC)

A cura della Prof.ssa Emanuela Salvatorelli

Circa il 70% dei pazienti affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) presenta una prognosi sfavorevole dopo chemioterapia di prima linea con composti del platino. Tra le popolazioni occidentali, il 10% di questi pazienti riporta mutazioni su EGFR, mentre tra quelle asiatiche circa il 35%. Questi tipi di mutazioni sono state osservate principalmente nel sesso femminile, nei non fumatori, e in adenocarcinomi. Per questi pazienti si raccomanda l'utilizzo di inibitori di tirosin chinasi EGFR (TKI) di prima e seconda generazione, come gefitinib, erlotinib e afatinib. Erlotinib è stato il primo EGFR-TKI ad essere approvato per NSCLC, in quanto capace di aumentare la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto a placebo. Il gefitinib invece fu approvato per il trattamento di NSCLC localmente avanzato o metastatico, in pazienti con mutazione EGFR (studio clinico IRESSA Pan-Asia). Lo studio clinico di fase IIB Lux-Lung 7 ha dimostrato che un inibitore di tipo irreversibile come afatinib, aumentava significativamente la PFS e la risposta (ORR) rispetto a gefitinib, di tipo reversibile. In uno studio di fase III con pazienti con NSCLC avanzato e mutazione EGFR, non trattati precedentemente, la terapia combinata gefitinib/carboplatino/pemetrexed aumentava

significativamente la PFS rispetto a monoterapia con gefitinib. Studi di confronto tra bevacizumab più erlotinib rispetto a erlotinib da solo, hanno dimostrato una maggiore risposta e un buon profilo di tollerabilità della terapia combinata rispetto a solo erlotinib (PFS di 16.9 mesi vs 13.3 mesi, per bevacizumab/erlotinib e solo erlotinib, rispettivamente).

Tale studio riporta i risultati relativi alla valutazione generale di precedenti studi clinici sulla possibilità di Integrazione di osimertinib nella pratica clinica per il trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC).

La maggior parte dei pazienti che risponde a un EGFR TKI di prima o seconda generazione, sviluppa resistenza e progressione di malattia entro 10-12 mesi. Il meccanismo di resistenza più comune (50%-60%) è la mutazione T790M gatekeeper. Un altro problema è rappresentato dalla scarsa capacità dei TKI di prima e seconda generazione di attraversare la barriera emato-encefalica, portando quindi a recidive nel SNC. Diversi risultati hanno evidenziato un'incidenza del 24% di metastasi cerebrali e del 9% di metastasi leptomeningea (LM) in pazienti con NSCLC e mutazione EGFR. Tra questi inibitori, afatinib ha la più alta efficacia sul SNC, tanto che la prognosi di metastasi cerebrale è considerevolmente scarsa. Una possibile opzione per contrastare questi problemi è la riduzione della dose dei TKI in pazienti con tossicità (principalmente correlata ad eventi avversi di tipo dermatologico e gastrointestinali), scarso performance status o bassa superficie corporea. Yang et al. riportano che la terapia con gefitinib, rispetto a quella con erlotinib, è associata a disfunzione epatica di grado 3/4, ma correla con una minore percentuale di riduzione della dose e di interruzione del trattamento. La terapia con afatinib è paragonabile a quella con erlotinib, ma si correla con una maggiore percentuale di eventi avversi rispetto a trattamento con gefitinib. Pertanto, per pazienti con progressione di malattia dopo terapia con TKI di prima o seconda generazione, sono da considerare inibitori di terza generazione (osimertinib e rociletinib), in grado di inibire selettivamente le mutazioni T790M. Diversi studi clinici hanno valutato osimertinib in pazienti con NSCLC, T790M positivi, che progredivano dopo trattamento di prima linea con un EGFR-TKI classico. Lo studio AURA3 ha riportato un aumento significativo di PFS (10.1 contro 4.4 mesi) e di risposta (ORR e controllo della malattia) con osimertinib rispetto a platino-pemetrexed. L'analisi combinata degli studi AURA (esteso) e AURA2 hanno dimostrato una mediana di PFS di 11 mesi con un buon profilo di tollerabilità. In termini di sicurezza, la percentuale di pazienti con eventi avversi di grado 3 o superiore, era inferiore con osimertinib (23%) rispetto a platino-pemetrexed (47%). Osimertinib è un TKI che penetra bene nella barriera emato-encefalica, dimostrando efficacia e sicurezza anche in pazienti con LM e metastasi cerebrali. Infatti, lo studio AURA3, ha dimostrato un'efficacia significativa di osimertinib rispetto alla chemioterapia anche in pazienti con metastasi al SNC (PFS 11.7 mesi vs 5.6 mesi, con osimertinib e chemioterapia, rispettivamente). Così anche nello studio BLOOM, dopo trattamento con 160 mg di osimertinib due volte al giorno, la maggior parte dei pazienti con metastasi al SNC e LM presentava miglioramenti e/o stabilità della malattia. All'inizio del trattamento con un TKI di prima/seconda generazione è molto difficile prevedere quale gruppo di pazienti svilupperà mutazione T790M durante progressione e quindi chi potrebbe beneficiare di terapia con osimertinib in seconda linea. Infatti, sarebbero necessarie ripetute biopsie nel tempo per identificare la mutazione T790M ed inoltre, nel 40% dei pazienti la progressione dopo trattamento con TKI potrebbe essere associata a meccanismi diversi dalla comparsa della mutazione T790M. Lo studio clinico AURA, che includeva due coorti di pazienti, trattati con osimertinib in prima linea a due diverse dosi di somministrazione (80mg e 160mg), ha dimostrato un aumento significativo di ORR (77%) e un allungamento di PFS (20.5 mesi). Sulla base di questi risultati incoraggianti, è stato avviato lo studio clinico randomizzato di fase III FLAURA (NCT02296125) per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza di osimertinib (80 mg dose) rispetto a gefitinib/erlotinib come terapia di prima linea in pazienti con NSCLC avanzato e mutazione EGFR e non trattati precedentemente. I risultati favorevoli di questo studio, hanno portato FDA ed EMA nel 2018 ad approvare osimertinib come monoterapia di prima linea nel trattamento di questi pazienti, soprattutto quelli con metastasi cerebrali. Risultati clinici su pazienti idonei a trattamento con osimertinib di prima linea, hanno dimostrato che solo che il 70% dei pazienti con NSCLC riceveva terapia di seconda terapia a causa di progressione della malattia o a morte. Pertanto, osimertinib potrebbe rappresentare la scelta ideale come terapia di prima linea per pazienti con NSCLC e mutazione EGFR, in quanto

efficace e tollerabile, indipendentemente dalla presenza o meno di metastasi cerebrali. Risultati clinici sull'efficacia e la sicurezza di osimertinib come terapia di seconda linea ottenuti da studi real-world sono molto incoraggianti. ASTRIS, lo studio più grande, su pazienti con NSCLC positivi per T790M, ha dimostrato una percentuale di risposta del 64%. Un altro studio clinico su pazienti austriaci con NSCLC, trattati con osimertinib successivamente a progressione dopo precedente trattamento con EGFR-TKI ha dimostrato efficacia e sicurezza: 85% dei pazienti riportava risposta clinica e radiografica; il 17% raggiungeva completa remissione; il 68% parziale risposta; il 6% malattia stabile. Uno studio retrospettivo in Slovenia su 25 pazienti con NSCLC metastatico trattati con osimertinib in qualsiasi linea di terapia, ha evidenziato efficacia sul SNC paragonabile a quella su pazienti senza metastasi cerebrali. Uno studio indiano su 13 pazienti con T790M positivo, ha dimostrato che osimertinib dava risultati simili a quelli dello studio AURA3 e aveva un profilo di tossicità lieve e accettabile. Un altro studio in India ha dimostrato che osimertinib, rispetto ad altri EGFR-TKI, era in grado di attraversare meglio la barriera emato-encefalica con comprovata efficacia in pazienti positivi a mutazione EGFR e con metastasi cerebrali. La resistenza a osimertinib in seconda linea si può sviluppare dopo circa 10 mesi dal trattamento per comparsa di mutazioni EGFR o per attivazione di ulteriori chinasi. Sulla base di piccole analisi, i meccanismi di resistenza a osimertinib sembrano essere molto eterogenei, anche se l'incidenza delle mutazioni è ancora sconosciuta. Diversi studi stanno valutando le possibili opzioni per far fronte a questo problema. Ad esempio, uno studio clinico ha dimostrato che la terapia combinata con brigatinib, un farmaco che diminuisce sia la superficie che l'espressione totale di EGFR, può essere in grado di rispondere alla tripla mutazione C797S/T790M/attivante mediata da osimertinib. In alternativa, si è osservato che la terapia combinata di EGFR-TKI con anticorpi anti-EGFR potrebbe far superare in parte il problema della resistenza. Studi preclinici hanno dimostrato che l'associazione di tre farmaci, cetuximab, trastuzumab e osimertinib a basso dosaggio, risulta efficace e in grado di prevenire l'insorgenza di resistenza con osimertinib. Studi di fase I/II (NCT02803203 e NCT02971501) stanno valutando osimertinib e bevacizumab come trattamento iniziale per pazienti con tumore polmonare e mutazione EGFR. I risultati preliminari dimostrano che la combinazione è tollerabile, mentre i risultati sull'efficacia in termini di PFS a 12 mesi sono ancora in corso. Altri studi di fase I e II stanno valutando la combinazione di osimertinib con altri agenti, come ramucirumab, un anticorpo anti VEGFR2, o necitumumab, un anticorpo anti EGFR o navitoclax, un inibitore di BCL-2.

I principali determinanti nella scelta di un EGFR-TKI di prima linea sono rappresentati da: efficacia, attività nel SNC, tollerabilità e disponibilità di una terapia dopo progressione. Sebbene gli EGFR-TKI di prima e seconda generazione abbiano dimostrato una reale efficacia come terapia di prima linea, lo sviluppo di resistenza e la mancanza di efficacia in pazienti con metastasi cerebrali rappresentano limiti importanti per la pratica clinica. Sulla base dei risultati dello studio FLAURA, osimertinib al momento rappresenta la nuova opzione terapeutica per pazienti con NSCLC e mutazione di EGFR e per pazienti TKI-naive, indipendentemente dalla presenza o meno di metastasi nel SNC. Inoltre, lo studio dei meccanismi di resistenza dopo terapia di prima linea con osimertinib, sarebbero utili per facilitare lo sviluppo di successive opzioni di trattamento.

Riferimento Bibliografico: Rajappa S, Krishna MV, Narayanan P. Integrating Osimertinib in Clinical Practice for Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. *Adv Ther.* 2019 Jun;36(6):1279-1290.

Conflitto di Interesse: AstraZeneca Pharma India Ltd. ha supportato economicamente i costi connessi all'elaborazione dell'articolo.

Parole chiave: inibitori della kinasi tirosina, mirati al recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR); Prima linea; Cancro del polmone non-a piccole cellule; Osimertinib; T790M

Utilizzo in Europa di eltrombopag per il trattamento dell'anemia aplastica*A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello*

L'anemia aplastica severa (SAA) è una patologia rara e autoimmune in cui i linfociti T attaccano le cellule staminali ematopoietiche e quelle progenitrici determinando progressivamente l'insufficienza midollare. Per i pazienti non eleggibili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche allogeniche, lo standard of care è rappresentato da terapia con globulina antilinfocitaria di cavallo (ATG) e ciclosporina A (CYA). Circa il 70% dei pazienti rispondono al trattamento, tuttavia la sopravvivenza libera da recidiva e con una buona funzionalità midollare si osserva solo nel 30-40% dei casi. In aggiunta alla modesta efficacia, va, inoltre, sottolineato che ripetuti cicli di terapia immunosoppressiva potrebbero rappresentare fattori predittivi di malattie neoplastiche e che la combinazione ATG-CYA non può essere praticata in soggetti di età avanzata o con infezioni in atto.

Eltrombopag (ELT), è una piccola molecola trombopoietina-mimetica recentemente introdotta nell'armamentario terapeutico dell'anemia aplastica. La trombopoietina (TPO) è la principale citochina coinvolta nella regolazione della megacariopoiesi e nella produzione di piastrine, ed è il ligante endogeno per il recettore del TPO (TPO-R). ELT interagisce con il dominio transmembranario del TPO-R umano ed avvia il segnale a cascata simile, ma non identico, a quello della TPO endogena, inducendo la proliferazione e la differenziazione delle cellule progenitrici del midollo osseo. ELT è approvato in monoterapia per il trattamento dell'anemia aplastica severa refrattaria e remittente e recentemente è stato dimostrato che l'associazione alla combinazione ATG-CYA è in grado di garantire un migliore tasso di risposta. Romiplostim è una proteina di fusione Fc-peptide (peptibody) che agisce come segnale ed attiva la via trascrizionale intracellulare attraverso il recettore per la TPO, conosciuto anche come cMpl, aumentando la produzione di piastrine. Romiplostim risulta quindi indicato nel trattamento della porpora trombocitopenica autoimmune (PTI), tuttavia evidenze in vivo hanno dimostrato che tale molecola sia in grado di stimolare le cellule staminali ematopoietiche. Poiché nella PTI lo switch da un agonista TPO ad un altro, quale strategia in pazienti refrattari, si è dimostrato molto efficace, verificare l'attività di romiplostim nell'anemia aplastica severa in setting di reale pratica clinica diventa oggi una priorità.

Alla luce di quanto appena descritto, obiettivo del presente studio è quello di mostrare i risultati di una survey europea condotta dal Severe Aplastic Anaemia (SAA) Working Party della Società Europea trapianti di midollo (EBMT).

L'SAA working party ha coinvolto 441 centri afferenti all'EBMT, di cui 103 hanno risposto (23%) e 92 (21%) hanno aderito alla survey. 50 centri (11%) con pazienti potenzialmente eleggibili hanno ricevuto il questionario basato sui dati minimi essenziali dell'EBMT e utilizzato per registrare i pazienti con anemia aplastica severa nel registro istituito dalla società. Sono stati inclusi nella survey i pazienti con anemia aplastica (AA) (moderata, grave, molto grave) o con emoglobinuria parossistica notturna (PNH) con fenotipo AA trattati con agonisti TPO (ELT o romiplostim). ELT è stato considerato come prima linea di trattamento se il trattamento fosse cominciato entro 60 giorni dall'inizio della prima terapia. I trattamenti di salvataggio (rescue therapy) hanno incluso i soggetti refrattari o con risposta non sufficiente ad uno o più linee di trattamento. La risposta completa (CR) è stata definita in caso di recupero della conta cellulare (emoglobina >100 g/l, neutrofili >1.5×10⁶/ml e piastrine >100×10⁶/ml). La risposta parziale (PR) è stata definita come indipendenza trasfusionale con qualsiasi grado di miglioramento dell'emocromo. Minima risposta è stata definita come qualche miglioramento in uno o più linee cellulari, ma non complete. Mancata risposta, infine, è relativa a quei pazienti che non rientrano in nessuno dei criteri precedenti. Sono stati raccolti dati per un totale di 137 pazienti. Inoltre, è stato possibile ottenere dati per singolo paziente relativi a soggetti in trattamento con ELT e affetti da anemia aplastica severa dal centro francese di riferimento per l'anemia aplastica. Visto che le due coorti si caratterizzavano per criteri di inclusione/esclusione sovrapponibili, sono state raggruppate in un unico dataset (per un totale di 183 pazienti, provenienti da 46 centri). A causa dell'esiguo numero di pazienti (n. 3) trattati con il romiplostim, tale sottopopolazione non è stata ulteriormente analizzata. L'analisi, dunque, è stata condotta su tutti i pazienti trattati con ELT (n. 180). Le variabili categoriche sono state

confrontate con il test del X quadrato, mentre quelle continue con il test Kruskal-Wallis. La sopravvivenza è stata presentata utilizzando il metodo Kaplan-Meier. Il confronto tra gruppi è stato effettuato mediante il log-rank test e modelli multivariati sono stati creati utilizzando il modello di Cox inclusa la risposta al trattamento con ELT considerata come covariata tempo-dipendente. La risposta all'ELT è stata analizzata come incidenza cumulative con il decesso come evento competitivo. Analisi univariate sono state condotte usando il test Grey, mentre i modelli multivariati sono stati progettati in accordo a Fine e Gray utilizzando il software EZR. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato significativo. Il periodo di osservazione è cominciato nel mese di novembre 2011 per concludersi in ottobre dell'anno 2017. Il follow-up mediano è stato di 15,3 mesi dall'inizio del trattamento, con l'85,6% dei pazienti sopravvissuti all'ultima visita. Tutti i pazienti erano trattati con ELT ad una dose massima di 150 mg/die, solo 11 soggetti hanno ricevuto una dose più elevata pari a 450 mg. Lo schema posologico di ELT era lo stesso a prescindere dalla risposta al trattamento. Inoltre, nel 50% dei pazienti la terapia con ELT è proseguita dopo l'ultimo follow-up. La maggior parte dei soggetti era in terapia "rescue" con ELT e tale farmaco veniva usato sia in monoterapia che in combinazione CYA e/o ATG. Ben il 71,1% dei pazienti assumeva ELT al di fuori di quanto riportato nell'autorizzazione all'immissione in commercio sia a livello europeo che americano. I risultati hanno evidenziato un'associazione statisticamente significativa ($p < 0,001$) tra la linea di trattamento e ELT in combinazione, nel senso che la proporzione di soggetti trattati solo con ELT aumentava dalla prima linea di trattamento fino alla recidiva, mentre la combinazione con CYA-AGT era usata soprattutto come prima-linea di intervento. Complessivamente, 23 (12,8%) pazienti sono stati trattati con ELT in associazione a CYA-AGT, a partire dal 14esimo giorno dalla prima dose di ATG. La maggior parte dei pazienti era dipendente da trasfusioni di globuli rossi (RBC) e di piastrine (PLT) (93,3% e 90%, rispettivamente) prima della terapia con ELT. Interessante è che la scelta dell'ELT in combinazione sembra correlare con alcune caratteristiche dei pazienti, ovvero i dati suggeriscono che il farmaco in studio dato come monoterapia sia appannaggio dei soggetti più anziani e con maggiore probabilità di presentare anemia aplastica di grado moderato. In generale il tasso di risposta è stato del 62%, con il 17,9% CR, 26,8% PR e il 17,3% minima risposta. Nei pazienti rispondenti alla terapia, la migliore risposta si è avuta dopo 224 giorni in mediana (Intervallo di confidenza IC 95% 136.5-311.5 giorni), anche se le risposte sono state riportate molto in ritardo (intervallo 8-1335 giorni). 24 pazienti (21,6%) hanno interrotto poi il trattamento con ELT avendo raggiunto una risposta stabile, 4 (16,7%) hanno manifestato una recidiva in mediana dopo 83 giorni dalla risposta e in media dopo 246 giorni dall'inizio della terapia. Complessivamente la recidiva si è osservata in 15 pazienti (14,7%) dopo 181 giorni in mediana dall'inizio della terapia. Attraverso modelli univariati, gli autori hanno cercato di identificare eventuali fattori predittivi di risposta, quali la gravità della malattia alla diagnosi e all'inizio del trattamento con ELT, così come la prima linea di trattamento, significativamente associata all'evento morte. Pertanto, dall'analisi multivariata è emerso che la terapia in combinazione rappresentava un fattore predittivo di risposta con un rischio (hazard ratio - HR) di risposta di 2,95 (IC 95%.28-6.83, $p=0.01$) rispetto ad ELT in monoterapia. Nella sottopopolazione di pazienti precedentemente già trattati, la risposta alla terapia già seguita è stata considerata come fattore predittivo di risposte ad ELT (HR 1.689, IC95% 1.04-2.75, $p=0.04$). La sopravvivenza ad un anno dall'inizio della terapia con ELT è stata dell'87,4% (IC95% 81.9-92.9%). Dei 26 pazienti deceduti, il 26,9% era stato sottoposto a trapianto e per 6 di questi il decesso è stato correlato proprio a tale procedura. Dalle analisi uni- e multivariate è emerso che sia l'età all'inizio della terapia che la gravità dell'AA sono significativamente associate all'overall survival (OS). Relativamente alla tollerabilità, dai risultati dello studio è emerso che l'epatotossicità è risultato l'evento avverso a maggiore frequenza. L'interruzione del trattamento a causa dell'insorgenza di eventi avversi è avvenuta solo in 4 pazienti. Anomalie citogenetiche sono state valutate alla diagnosi e il cariotipo normale è risultato quello più rappresentato. Nella popolazione in studio sono stati osservati solo 2 casi di trasformazione in sindrome mielodisplastica.

In conclusione, ELT è già ampiamente utilizzato in Europa dai Centri della Società EBMT soprattutto come trattamento per soggetti che non hanno risposto sufficientemente a precedenti terapie o che hanno manifestato recidive. Contrariamente a quanto finora emerso dagli studi clinici, ELT è utilizzato soprattutto in combinazione con ciclosporina A. Il tasso di risposta è risultato simile in tutte le condizioni di trattamento considerate. Si attendono i

risultati di trial ancora in corso con ELT in prima linea, così come quelli di studi meccanicistici condotti con l'obiettivo di verificare eventuali sinergismi tra ELT e terapia immunosoppressiva.

Riferimento bibliografico: Ecsedi M, Lengline É, Knol-Bout C, Bosman P, Eikema DJ, Afanasyev B, Maschan A, Dreger P, Halkes CJM, Drexler B, Cortelezzi A, Drénou B, Patriarca A, Bruno B, Onofrillo D, Lanino E, Pulanic D, Serventi-Seiwerth R, Garnier A, Ljungman P, Bonifazi F, Giammarco S, Tournilhac O, Pioltelli P, Rovó A, Risitano AM, de Latour RP, Dufour C, Passweg J; EBMT SAA Working Party. Use of eltrombopag in aplastic anemia in Europe. *Ann Hematol.* 2019 Jun;98(6):1341-1350.

Parole chiave: Anemia aplastica, Eltrombopag, Fattori di crescita, Immunosoppressione.

Conflitto di interesse: Solo un autore dichiara di aver ricevuto un compenso come relatore da parte di un'azienda farmaceutica.

Benefici dell'estratto di semi di uva nella riparazione delle ferite e in altre condizioni patologiche

A cura della Prof.ssa Lara Testai

L'uva (*Vitis vinifera*, famiglia Vitaceae) è consumata come alimento in tutto il mondo, tra i principali produttori ci sono gli USA, la Cina e l'Europa, tra cui l'Italia. Tradizionalmente vengono usate varie parti della pianta, tra cui le foglie ed il frutto, mentre i semi rappresentano il materiale di scarto; tuttavia, soprattutto i semi dell'uva rossa, sono estremamente ricchi di proantocianidine e usati per la produzione di un estratto idroalcolico (GSE) dalle interessanti proprietà nutraceutiche e cosmeceutiche, che gli autori di questo lavoro hanno riassunto sulla base delle evidenze precliniche e cliniche.

A tal proposito, diversi autori dimostrano le proprietà anti-ossidanti e anti-infiammatorie possedute dai polifenoli dei semi di uva; a cui di recente si sono aggiunti interessanti effetti sull'espressione del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF), cruciale nella riparazione delle ferite.

Infatti alla base della cicatrizzazione di una ferita c'è l'attivazione del processo di angiogenesi, ovvero la formazione di nuovi vasi sanguigni a partire da vasi esistenti e in tale processo è cruciale il ruolo svolto dalla glicoproteina VEGF. Studi dimostrano che le proantocianidine stimolano VEGF nei cheratocini umani e inducono la produzione di ossido nitrico a livello endoteliale, fenomeno che spiega l'azione antiaggregante piastrinica e l'azione preventiva sull'ossidazione delle lipoproteine, descritta in letteratura. Tali effetti cicatrizzanti sono stati confermati in modelli murini in cui erano praticate piccole ferite e nell'uomo, attraverso l'uso di una crema al 2% di GSE. Anche in tali condizioni sperimentali si registra un'aumentata sintesi di VEGF e un aumentato deposito di collagene a livello della ferita.

A fianco di questa interessante azione, sono state descritte attività cardiovascolari; studi epidemiologici infatti suggeriscono l'esistenza di una correlazione inversa tra consumo dei polifenoli dell'uva e mortalità cardiovascolare. I principali meccanismi coinvolti sono l'azione preventiva sull'ossidazione delle lipoproteine, fenomeno che previene i processi aterosclerotici e l'azione antipertensiva. L'azione anti-aterogena è stata confermata da uno studio clinico condotto da Cao e suoi colleghi, eseguito su quasi 300 persone con placche carotidiche asintomatiche. Il trattamento con GSE dimostra di ridurre le dimensioni della placca, suggerendo quindi interessanti risvolti cardio-preventivi nei soggetti a rischio. D'altra parte in modelli sperimentali preclinici gli effetti protettivi contro il danno da ischemia/riperfusion sono stati messi in luce in diversi modelli murini alimentati con diete ricche di colesterolo. Invece l'azione antipertensiva di GSE sembra legata all'inibizione dell'enzima ACE e all'aumentata biodisponibilità di ossido nitrico endogeno, come osservato in diversi modelli preclinici di ipertensione, in particolare in ratti spontaneamente ipertesi e in roditori con ipertensione indotta attraverso la dieta.

Esistono evidenze precliniche di efficacia nei confronti di patologie infiammatorie intestinali, legate alla capacità di modulare la composizione del microbiota; è stata infatti riportata una

riduzione in termini di *Faecalibacterium prausnitzii* within e dunque un contenimento dei processi infiammatori a carico delle cellule epiteliali intestinali; ma anche protettive della mucosa gastrica, probabilmente in virtù della capacità dell'estratto di rivestire la parete dello stomaco e ridurre il danno HCl-indotto.

Infine è stata riportata un'azione sinergica tra l'estratto di semi di uva e agenti chemioterapici, come 5-fluorouracile, suggerendo l'utilità di questo estratto vegetale come coadiuvante nel trattamento del cancro.

A questi benefici si aggiunge un'azione protettiva dai raggi UV e più in generale anti-aging che può giustificare la presenza di GSE nei numerosi prodotti cosmetici disponibili sul mercato.

In conclusione da questo lavoro emergono potenziali interessanti benefici dell'estratto di semi di uva in diverse condizioni patologiche nell'uomo, e sebbene non sempre siano disponibili evidenze cliniche, GSE merita di essere preso in considerazione per lo sviluppo di formulazioni farmaceutiche future e per ulteriori valutazioni del suo valore traslazionale nell'uomo.

Parole chiave: *Vitis vinifera*, semi di uva, VEGF, azione anti-ossidante, azione anti-infiammatoria.

Autori: M. Gupta, S. Dey, D. Marbaniang, P. Pal, S. Ray, B. Mazumder. Grape seed extract: having a potential health benefits. *J Food Sci Technol.* 2019, <https://doi.org/10.1007/s13197-019-04113-w>.

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
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.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"



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@sigr.it; sif.farmacologia@sigr.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/>, 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 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@sigr.it con oggetto: CANCELLA.