



Newsletter numero 268 del 15.12.2019

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

- Il punto di vista dei pazienti dopo lo switch da infliximab al suo biosimilare nel trattamento della malattia infiammatoria intestinale.
- Accesso al pronto soccorso di pazienti in terapia anticoagulante: elevati tassi di uso off-label, nessuna differenza nei tassi di sanguinamento
- Chemioterapia metronomica in pazienti con carcinoma mammario avanzato: risultati dello studio VICTOR-6
- Uso off-label degli antipsicotici di seconda generazione per il trattamento del disturbo borderline di personalità: una indagine conoscitiva su un campione di psichiatri italiani.
- Omalizumab nell'orticaria cronica spontanea in pazienti con quadro clinico complesso: risultati di una pratica clinica "real-life"

Il punto di vista dei pazienti dopo lo switch da infliximab al suo biosimilare nel trattamento della malattia infiammatoria intestinale*A cura del Prof Domenico Motola*

La malattia infiammatoria intestinale (IBD) è una condizione cronica e invalidante che coinvolge il tratto gastrointestinale. L'avvento degli agenti anti-TNF ha permesso il raggiungimento di nuovi obiettivi nella gestione dei pazienti con IBD, tra cui riduzione dell'ospedalizzazione e della chirurgia, guarigione della mucosa e miglioramento della qualità della vita. Di conseguenza, i farmaci anti-TNF sono sempre più prescritti e rappresentano ora una componente importante dei costi sanitari legati all'IBD. Il brevetto per infliximab è recentemente scaduto, portando allo sviluppo di prodotti biosimilari. L'infliximab biosimilare CT-P13, con i nomi commerciali INFLECTRA® e REMSIMA®, è stato valutato in fase 1 e 3 in studi randomizzati e controllati su pazienti naïve affetti da malattie reumatologiche. Ciò ha portato l'EMA e la FDA ad adottare un parere positivo, raccomandando e concedendo l'autorizzazione all'immissione in commercio per il trattamento in tutte le indicazioni per le quali è stato l'infliximab è stato approvato. L'efficacia e la sicurezza del passaggio da infliximab a CT-P13 sono state ulteriormente valutate in studi osservazionali prospettici e in un successivo studio randomizzato controllato di 1 anno che ha incluso 481 pazienti con vari disturbi infiammatori (254 pazienti con IBD). Sebbene sia stato dimostrato che le convinzioni e le preoccupazioni in merito al farmaco possono influire sull'aderenza al trattamento, la prospettiva del paziente riguardo all'uso di biosimilari dell'infliximab è stata scarsamente studiata nei pazienti con IBD. Un sondaggio online rivolto ai membri della Federazione europea dell'Associazione Crohn e colite ulcerosa (EFCCA) ha recentemente evidenziato una mancanza di conoscenza e preoccupazioni sull'efficacia e la sicurezza di questi biosimilari.

Obiettivi

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la prospettiva dei pazienti in merito ai biosimilari di infliximab dopo il passaggio da infliximab a CT-P13 per un periodo di 1 anno.

Disegno dello studio

Studio prospettico, monocentrico, di coorte. I criteri di inclusione erano la diagnosi di IBD secondo i criteri ECCO classificati come CD, UC o IBD non classificato, terapia di mantenimento in corso con infliximab (REMICADE®) a dose stabile per almeno sei mesi, remissione clinica; stabile senza steroidi per almeno sei mesi secondo il Indice di Harvey-Bradshaw (HBI) per pazienti con CD e Punteggio clinico Mayo per pazienti con CU, passaggio da infliximab a CTP13 INFLECTRA®, età > 18 anni e per le femmine non essere incinte. A partire dal giugno a dicembre 2016, tutti i pazienti arruolati hanno ricevuto informazioni personalizzate sui biosimilari utilizzando la documentazione dal Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID) e la Société Nationale Française de GastroEntérologie (SNFGE). Alla visita successiva per la somministrazione del farmaco, è stato offerto un passaggio da infliximab a CT-P13 a tutti i pazienti. Tutti i pazienti hanno anche ricevuto informazioni scritte. I pazienti che accettavano lo switch passaggio sono stati quindi inclusi nel presente studio e seguiti fino a 54 settimane. I dati registrati includevano le seguenti informazioni: data di nascita, sesso, resoconto dettagliato della diagnosi di IBD e storia, abitudini al fumo, fenotipo IBD secondo la Classificazione di Montreal, storia dei trattamenti e chirurgia per IBD. A tutti i pazienti è stato chiesto di compilare quattro questionari dall'arruolamento fino alla quarta infusione CT-P13: il BMQ è un questionario validato per valutare le convinzioni e le preoccupazioni relative alla necessità del trattamento su una scala di Likert a 5 punti (1 = fortemente in disaccordo; 5 = fortemente d'accordo) e comprende 17 domande per i pazienti con IBD. Sette domande misurano preoccupazioni generali sui medicinali, compresa la percezione di danno e uso eccessivo con punteggi che vanno da 5 a 35. Dieci domande misurano le convinzioni specifiche sul trattamento prescritto in termini di necessità percepita e preoccupazioni con 5 domande ciascuna con punteggi che vanno da 5 a 25.

Risultati

In totale, 113 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione, 85 pazienti con CD e 28 pazienti con CU o IBDU. Nessuno dei pazienti usava steroidi concomitanti e 31 (27,4%) avevano

immunosoppressori concomitanti. La dose media di infliximab era pari a $6,7 \pm 1,9$ mg / kg e l'intervallo medio di infusione è stato di $7,8 \pm 0,8$ settimane. Durante il periodo di studio di un anno, dieci pazienti hanno interrotto la terapia di mantenimento con CT-P13. Alla fine del follow-up, 103 pazienti erano ancora trattati con terapia di mantenimento a base di CT-P13. Secondo i risultati del BMQ, è stata osservata una percentuale significativa di pazienti con convinzioni negative sulla terapia in generale ($18,2 \pm 5,9$ per un punteggio massimo di 35). Non vi è stata alcuna differenza nei punteggi generali del BMQ dopo il passaggio da infliximab a CT-P13 ($18,2 \pm 5,9$ contro $18,3 \pm 5,9$, $p = 0,87$), confermando che quest'ultimo punteggio non era specifico del trattamento prescritto. Il BMQ indicava una percezione relativamente elevata circa la necessità della terapia di mantenimento con infliximab ($19,8 \pm 4,7$). Sulla base dei punteggi di necessità e preoccupazioni specifiche del BMQ, i pazienti sono stati classificati come segue: 46 pazienti erano in fase di accettazione (44,7%), 42 pazienti erano ambivalenti (40,8%), 9 pazienti erano indifferenti (8,7%) e 6 pazienti erano scettici (5,8%). Le conoscenze dei pazienti sui biosimilari sono state valutate utilizzando il questionario EFCCA a 11 voci. Prima di passare da infliximab al biosimilare CT-P13, la maggior parte dei pazienti (80,4%) non aveva mai sentito parlare di biosimilari. Inoltre, sono state sollevate preoccupazioni riguardo a numerosi problemi, tra cui il rischio di una diversa base molecolare, minore efficacia e sicurezza, e maggiore preoccupazione per il fatto che i farmacisti potessero effettuare il cambio senza il consenso dei medici. Dopo il passaggio da infliximab a CT-P13, l'86,4% dei pazienti viene indicato come informato sui biosimilari e in grado di divulgare una migliore conoscenza e fiducia sui biosimilari e sui generici di sintesi. È importante sottolineare che i pazienti sono rimasti contrari alla possibilità di avere il biosimilare sulla base dei consigli del farmacista senza il consenso del proprio medico. Nel complesso, quattordici pazienti hanno manifestato una perdita di risposta durante il periodo di un anno dopo la terapia di mantenimento con CT-P13. Al contrario, 89 pazienti sono rimasti in remissione clinica priva di steroidi, tra cui 19 pazienti la cui dose di terapia di mantenimento con CT-P13 e/o intervallo di infusione sono stati modificati senza conseguenze cliniche. L'analisi di sicurezza degli eventi avversi è stata eseguita per tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di CT-P13. Si sono verificati eventi avversi in 20 pazienti (18,0%). Eventi avversi gravi si sono verificati in due (1,8%) pazienti. Un paziente ha sviluppato un carcinoma basocellulare cutaneo completamente resecato.

Discussione

Poiché il brevetto dell'infliximab è scaduto, molti biosimilari sono stati sperimentati in studi clinici controllati randomizzati o studiati nella pratica clinica reale, confermando la biosimilarità in termini di efficacia e sicurezza. Qui segnaliamo il punto di vista di pazienti con IBD passati da infliximab a CT-P13 biosimilare in remissione clinica stabile priva di steroidi con particolare attenzione alle valutazioni del paziente dopo lo switch terapeutico. La persistenza di CT-P13 è stata del 91% a 52 settimane, inclusi 7 pazienti che hanno interrotto CT-P13 di comune accordo con il medico mentre erano in remissione clinica stabile senza steroidi. La perdita di risposta è stata osservata in 14 pazienti (12,4%) ed è stata gestita con successo mediante ottimizzazione della dose e / o dell'intervallo di infusione in 11 pazienti. Questi risultati sono coerenti con la perdita di risposta che si osserva nella pratica clinica nel 10-20% all'anno nei pazienti trattati con terapia di mantenimento con infliximab. Non sono stati osservati cambiamenti importanti nei parametri clinici e biologici che hanno valutato l'attività IBD dopo il passaggio da infliximab a CT-P13. Non sono stati osservati cambiamenti nell'affaticamento in base al punteggio FACIT-F o nella disabilità correlata all'IBD secondo il punteggio IBD-DI. Il BMQ è uno strumento valido e validato per valutare le convinzioni generali sui farmaci e le convinzioni specifiche sulla necessità e le preoccupazioni su un trattamento prescritto. Nel presente studio, è stato osservato che circa la metà dei pazienti aveva convinzioni negative sui farmaci in generale. Sebbene sia difficile correlare le convinzioni generali e le convinzioni su un trattamento prescritto, il miglioramento della qualità delle informazioni fornite dai medici specialisti e lo sviluppo di processi decisionali condivisi può essere utile per migliorare la fiducia e l'adesione terapeutica nella gestione dell'IBD.

Conclusioni

In conclusione, i presenti risultati confermano l'efficacia e la sicurezza di CT-P13 dopo il passaggio da infliximab a CT-P13 nella terapia di mantenimento nella pratica clinica

quotidiana. Il passaggio dall'infliximab al CT-P13 non ha avuto alcun impatto sull'affaticamento e sulla disabilità correlata all'IBD e non ha alterato la relazione medico-paziente o le convinzioni del paziente sui medicinali.

Parole chiave

Infliximab, biosimilari, malattia infiammatoria intestinale.

Conflitti d'interesse: CG e AA dichiarano conflitti di interessi. Gli altri autori dichiarano di non avere conflitti di interessi.

Riferimenti bibliografici

Nicolas Petitdidier, Jenny Tannoury, Nicola de'Angelis, Charlotte Gagniere, Anne Hulinc, Hugo Rotkopf, Farida Mesli, Francesco Brunetti, Iradj Sobhani, Aurelien Amiot. Patients' perspectives after switching from infliximab to biosimilar CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: A 12-month prospective cohort study. *Digestive and Liver Disease* 51 (2019) 1652–1660.

Accesso al pronto soccorso di pazienti in terapia anticoagulante: elevati tassi di uso off-label, nessuna differenza nei tassi di sanguinamento

A cura della Dott.ssa Cristina Scavone

L'approvazione, a partire dal 2010, degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), dabigatran, rivaroxaban, apixaban ed edoxaban, per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare e per la prevenzione e il trattamento del tromboembolismo venoso ha rappresentato un importante avanzamento nella gestione di tali pazienti, considerando che le uniche strategie terapeutiche fino ad allora disponibili erano rappresentate dagli antagonisti della vitamina K (VKA), warfarin, fenprocumone e acenocumarolo. Se da un lato i DOAC presentano numerosi vantaggi rispetto ai VKA (dosaggio fisso, meno interazioni con farmaci o cibo, nessuna necessità di monitoraggio periodico di parametri di laboratorio, minor rischio di emorragie intracraniche), d'altro canto il loro crescente utilizzo pone importanti sfide per i clinici che non sempre hanno familiarità con la storia individuale dei pazienti o con gli stessi DOAC. Inoltre, l'effetto anticoagulante dei DOAC non può essere valutato con la stessa facilità con cui si valuta quello dei VKA (International Normalized Ratio - INR) e, al contempo, tali farmaci sono associati a un rischio elevato di emorragie gastrointestinali. In ultimo, non si dispone di risultati di studi di confronto testa a testa tra DOAC e warfarin e limitati sono i dati sulle caratteristiche generali dei pazienti che assumono DOAC e che si presentano al pronto soccorso indipendentemente dal motivo del ricovero.

Al fine di analizzare le caratteristiche dei pazienti in terapia anticoagulante, in termini di indicazioni terapeutiche, dosaggi e sanguinamenti, è stato condotto uno studio retrospettivo di tutti i pazienti in terapia con VKA o DOAC e con accesso al pronto soccorso di un ospedale in Svizzera.

Sono stati raccolti i dati relativi a tutti i pazienti di età > 18 anni, in terapia con VKA o DOAC (fenprocumone, acenocumarolo, rivaroxaban, apixaban, edoxaban, dabigatran) al momento dell'ammissione al pronto soccorso (fatta eccezione per i pazienti che hanno avuto accesso in pratica di emergenza accelerata) tra gennaio e dicembre 2018. Il warfarin è stato escluso in quanto non disponibile in Svizzera. Per ciascun paziente sono stati raccolti i seguenti dati: età, sesso, tipo di ammissione (ambulatoriale o ricovero), durata della degenza ospedaliera, decesso durante il ricovero, motivo di accesso al pronto soccorso, sanguinamento secondo la scala dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come motivo di accesso al pronto soccorso, co-trattamento con aspirina, clopidogrel, ticagrelor o prasugrel, diagnosi di fibrillazione atriale (incluso punteggio CHA2DS2-Vasc), storia o diagnosi attuale di tromboembolismo venoso, ictus, sostituzione di valvola meccanica, trombofilia nota, malattia renale cronica in accordo a stadiazione KDIGO, epatopatie, neoplasie attive. Sono stati, inoltre,

raccolti i seguenti parametri di laboratorio dal giorno di ammissione: creatinina sierica, velocità di filtrazione glomerulare (eGFR), emoglobina, INR, bilirubina, AST, ALT. Un team di tre esperti ha eseguito una revisione dei dati al fine di stabilire l'indicazione terapeutica per ciascuna terapia anticoagulante e se il dosaggio fosse in linea con le raccomandazioni dell'azienda produttrice. L'analisi dei dati è stata effettuata con SPSS, versione 23. Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz (ID progetto 2019-00997).

Nel periodo di studio, sono stati registrati 19.662 accessi al pronto soccorso. Di questi, 1.721 facevano riferimento a 1.233 pazienti (47% di sesso femminile; età media: 77 anni) in terapia anticoagulante. Il 26% degli accessi (n=441) è stato gestito ambulatorialmente, mentre il 74% (n=1.280) si è concluso con il ricovero ospedaliero. La durata mediana della degenza dei pazienti ospedalizzati è stata di 4,4 giorni. La creatinina sierica media al momento dell'accesso al pronto soccorso era di 117 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (± 74) mentre i valori medi di emoglobina erano di 129 g / L (± 22). Durante il ricovero sono deceduti 176 pazienti (10,2%). I motivi più comuni che hanno condotto all'accesso al pronto soccorso sono stati problemi cardiologici (n=460; 26,7%), infezioni/sepsi (n=441; 25,6%) e traumi (n=262; 15,2%). Complessivamente 166 accessi (9,6%) sono stati correlati a sanguinamenti. In 639 accessi i pazienti risultavano in trattamento con fenprocumone e in 61 con acenocumarolo (complessivamente il 40,7% dei pazienti assumeva un VKA). Dei restanti pazienti, 616 (35,8%) assumevano rivaroxaban, 322 (18,7%) apixaban, 76 (4,4%) edoxaban e 9 (0,5%) dabigatran. Un solo paziente assumeva contemporaneamente un VKA e un DOAC. L'8,3% dei pazienti (n=142) assumeva aspirina e il 3,5% (n=60) clopidogrel. L'indicazione terapeutica più comune per la terapia anticoagulante orale è stata la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale (n=1.087; 63,2%), seguita da tromboembolismo venoso (n=415; 24,1%). In 91 casi (5,3%) l'indicazione terapeutica è risultata una combinazione di profilassi dell'ictus e concomitante tromboembolismo venoso. In pazienti con fibrillazione atriale il punteggio mediano CHA2DS2-Vasc era di 4 punti (IQR 3-5). Le restanti indicazioni terapeutiche hanno incluso prevenzione dell'ictus dopo ictus criptogenico o in pazienti con fibrillazione atriale combinata con un'altra indicazione e sostituzione valvolare meccanica; in 27 casi (1,6%) non vi erano motivi clinici identificabili per la terapia anticoagulante. In 893 pazienti (51,9%) sono stati identificati dosaggi corretti o un INR nel target range, in 345 pazienti (20%) la dose è risultata più bassa di quella raccomandata, mentre in 204 pazienti (11,9%) la dose è risultata più alta. Per quel che concerne i DOAC, 175 pazienti (17,1%) hanno assunto un dosaggio più basso di quello raccomandato, mentre 46 (4,5%) un dosaggio più elevato (inclusi 15 pazienti che hanno assunto un DOAC nonostante un eGFR inferiore a 15 ml/min). In 166 casi (9,6%) il motivo dell'accesso al pronto soccorso è risultato un sanguinamento [23 (1,3%) con 1 punto, 88 (5,1%) con 2 punti, 26 (1,5%) con 3 punti e 29 (1,7%) con 4 punti sulla scala dell'OMS]. Nell'analisi di regressione solo l'aspirina [OR 1,7 (1,0 - 2,8), p=0,042], ma non il clopidogrel o il tipo di anticoagulante (DOAC o VKA), è risultata associata a una maggiore probabilità di sanguinamento (p=0,042). Inoltre, l'uso concomitante di aspirina è stato associato ad un'aumentata probabilità di complicanze emorragiche gravi.

Nel presente studio retrospettivo sono stati registrati 1.721 accessi al pronto soccorso di pazienti in terapia anticoagulante (il 40,7% trattato con un VKA e il restante con un DOAC, soprattutto rivaroxaban e apixaban). Nella maggior parte dei casi, tali farmaci sono stati usati per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale o per il tromboembolismo venoso. Il punteggio mediano CHA2DS2-Vasc in pazienti con fibrillazione atriale era pari a 4. Per quel che concerne il dosaggio, in 15 pazienti sono stati utilizzati DOAC nonostante un eGFR < 15 ml / min. Inoltre, nel 20% dei casi la dose del farmaco era più bassa e nel 12% dei casi più alta di quella raccomandata. Non sono state riscontrate differenze tra DOAC e VKA nella probabilità di sanguinamento, tuttavia l'uso concomitante di aspirina, ma non di clopidogrel, è risultato associato ad un aumento della probabilità di sanguinamento grave.

I risultati del presente studio sono in linea con quelli di un recente studio di coorte condotto in Israele, che hanno riportato l'impiego dei DOAC a un dosaggio ridotto rispetto a quello raccomandato dall'azienda produttrice in pazienti con fibrillazione atriale; l'impiego di un dosaggio non conforme a quello raccomandato esponeva tali pazienti ad un rischio significativamente maggiore di mortalità da tutte le cause, ictus e infarto del miocardio. Un

altro studio condotto in Giappone ha riscontrato simili tassi di utilizzo off-label (per dosaggi non conformi) dei DOAC nella profilassi dell'ictus nella fibrillazione atriale. Tali risultati, unitamente a quelli del presente studio, sembrano suggerire un atteggiamento cautelativo da parte dei medici prescrittori che, al fine di evitare complicanze emorragiche, deciderebbero di somministrare dosaggi inferiori.

Il presente studio, condotto in condizioni di reale pratica clinica e su un'ampia casistica di pazienti, presenta limiti metodologici, inclusi il disegno retrospettivo nonché la mancata raccolta di dati (ad esempio, le precedenti misurazioni della creatinina) che potrebbero aver consentito una più accurata valutazione dei pazienti.

Riferimento bibliografico: Eschler CM, Woitok BK, Funk GC, Walter P, Maier V, Exadaktylos AK, Lindner G. Oral Anticoagulation in Patients in the Emergency Department: High Rates of Off-Label Doses, No Difference in Bleeding Rates. *Am J Med.* 2019 Oct 24. pii: S0002-9343(19)30881-2.

Parole chiave: terapia anticoagulante, sanguinamento, dosaggi, pronto soccorso, studio retrospettivo.

Conflitti di interesse: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Chemioterapia metronomica in pazienti con carcinoma mammario avanzato: risultati dello studio VICTOR-6

A cura della Prof.ssa Emanuela Salvatorelli

L'aspettativa di vita per pazienti con carcinoma mammario metastatico (MBC) è influenzata in parte dall'espressione di recettori ormonali e di HER2. Le pazienti Luminal A-like mostrano solitamente migliori risultati in termini di sopravvivenza globale (OS), rispetto al sottotipo triplo negativo, ma nonostante ciò le metastasi rappresentano la principale causa di morte. Da qui la necessità dello sviluppo di nuovi approcci terapeutici in grado di prolungare il controllo della malattia e di migliorare la sopravvivenza globale. La chemioterapia metronomica (mCHT), ossia la somministrazione in modo continuo di un farmaco ad una dose ben al di sotto della sua MTD, è stata valutata in numerosi studi clinici di fase II. Sono stati identificati 107 regimi terapeutici con almeno un farmaco a somministrazione metronomica; tra i più utilizzati vi sono la ciclofosfamide (CTX), la capecitabina (CAPE), l'etoposide e la vinorelbina (VRL). Tutti questi regimi hanno mostrato risultati positivi sia in termini di efficacia che di sicurezza: i) percentuali medie di risposta (RR, Response Rate) e di controllo della malattia (DCR, Disease Control Rate) pari rispettivamente al 26% e 56,3%; ii) durata media di risposta di 4,6 mesi; e iii) tossicità <10%.

Lo scopo del presente studio clinico VICTOR-6 è stato quello di valutare l'uso di mCHT in una coorte retrospettiva di pazienti con MBC, fornendo dati sul tipo di farmaco e di regime utilizzato e includendo i risultati clinici in termini di efficacia e di sicurezza.

VICTOR-6 è uno studio retrospettivo multicentrico, che ha incluso 597 pazienti con MBC, che avevano ricevuto mCHT tra gennaio 2011 e dicembre 2016 presso 43 centri oncologici italiani. Le pazienti eleggibili erano donne >18 anni, con tumore localmente avanzato o MBC, precedentemente non trattate o trattate con altri farmaci, e per le quali la terapia mCHT era stata scelta dal medico a seconda della storia clinica della paziente. I regimi terapeutici metronomici utilizzati erano con CTX, MTX, VRL e CAPE come singoli agenti o in combinazione. Il regime-VRL includeva VRL da sola o in combinazione con CAPE ± CTX (VRL 40-50 mg 3 volte a settimana; CAPE 500 mg 3 volte/die, CTX 50 mg/die); il regime-CAPE includeva CAPE da solo o in combinazione con CTX (CAPE 500 mg 3 volte al giorno e CTX 50 mg/die); il regime-CTX includeva CTX da solo (50-100 mg/die) o in combinazione con MTX (2,5 mg/die, 2 volte a settimana) o con altri farmaci (ad es. etoposide 50-100 mg/die); e infine il regime-MTX comprendeva MTX da solo (2,5 mg/die per 2 volte a settimana). L'endpoint primario dello studio era la descrizione delle caratteristiche dei pazienti trattati con mCHT, mentre gli endpoint secondari includevano le percentuali di risposta globale (ORR) e di controllo della

malattia (DCR), definite in base al tipo di mCHT, al tempo di insuccesso del trattamento (TTF), alla sopravvivenza dopo progressione (SPP), alla sopravvivenza globale (OS) e alla tossicità. Alla prima diagnosi, le principali caratteristiche del tumore erano istologia duttale (84,5%), stadio pT2 (41,4%), stadio pN1 (34,6%), ER+/PgR+ (64,0%). Il tempo medio di follow-up è stato di 39,9 mesi (36,1-43,7). L'età media delle pazienti al momento della diagnosi era 63 anni (30-98) e all'inizio di mCHT, la maggior parte delle pazienti aveva un PS ECOG di 0 (59,3%) o 1 (32,6%). Quasi la metà presentava 2 siti metastatici (40,7%) e le metastasi principali erano quelle ossee (67,8%), epatiche (39,2%) e polmonari (31,2%). La CHT metronomica è stata utilizzata come terapia di prima linea in 111 pazienti (19,0%) e 143 (24,3%) precedentemente trattate con agenti endocrini: 136 avevano ricevuto regimi combinati con VRL (VEX: VRL+CAPE+CTX o VRL+CAPE), mentre CAPE era la più utilizzata tra le terapie a singolo farmaco (23,1%). Il 22,8% aveva già ricevuto VRL o CAPE a dosi standard, mentre nessuna era stata trattata con inibitori CDK4/6. La maggior parte delle pazienti (79,3%) aveva ricevuto mCHT come singola terapia, indipendentemente dal tipo di farmaco: VRL per il 34,6%, CAPE per il 22,3% e CTX per il 20,7%. Il numero del regime-VRL aumentava durante il tempo di osservazione (16,8% nel 2011 vs 29,38% nel 2016) così come anche per il regime-CTX (17,1% nel 2011 vs 25,6% nel 2016); al contrario i regimi-CAPE e -MTX rimanevano stabili. In termini di efficacia clinica, la percentuale di risposta globale (ORR) variava dal 33,8% in prima linea, all'8,8% in quarta linea; allo stesso modo, il DCR variava tra 81,5% e 54,4%, a seconda della linea di trattamento. Durante mCHT di prima linea con regime-VRL le percentuali di ORR e DCR erano 44% e 88%, come singolo agente e di 36,7% e 82,4% in combinazione. Un'analisi multivariata non ha evidenziato alcuna caratteristica clinica o tumorale associabile a ORR o al tipo di mCHT. Il TTF medio era di 6,28 mesi, indipendentemente dal farmaco usato. La sospensione della terapia per eventi avversi è stata necessaria solo in 51 pazienti (8,7%), e la causa principale era la progressione delle metastasi (74,3%). Al termine del tempo di osservazione, 71 pazienti (11,9%) erano ancora in trattamento senza progressione e 214 ancora in vita (35,8%). La SPP media era di 12 mesi; la PFS media per VRL come singolo agente di 7,2 mesi. Assumendo il regime-VRL come trattamento di riferimento, la media di PFS era di 9,5, 10,7 e 4,4 mesi con i regimi combinati-VRL, con CAPE e CTX come singoli agenti, rispettivamente. La OS era di 22,7 mesi nel regime di riferimento (VRL-agente singolo) e 30,0, 28,8 e 14,2 nei regimi combinati-VRL, CAPE e CTX come singoli agenti, rispettivamente. La principale tossicità associata a mCHT era di tipo ematologico (Grado 3-4: 5,8%), seguita da reazioni cutanee (Grado 3-4: 2,6%) e nausea/vomito (Grado 3-4: 2,1%). L'insorgenza di diarrea grave era riportata nel 1,0% delle pazienti.

I risultati di questo studio retrospettivo sono simili a quelli ottenuti in un'altra analisi sistematica di Lien et al., in cui la maggior parte delle pazienti aveva ricevuto mCHT con singolo agente, indipendentemente dal farmaco. Anche in questo studio, il numero dei regimi-VRL aumentava nel corso del tempo rispetto ad altri. In generale, la scelta di terapie combinate è fortemente raccomandata da tutte le linee guida internazionali, a meno di un rischio elevato di aumentata tossicità. Tuttavia, se l'assioma "più agenti si traducono in più tossicità" possa essere vero per le combinazioni con farmaci somministrati alla loro MTD, lo stesso non si può assumere per le combinazioni mCHT. Infatti, alcuni recenti risultati in vitro hanno chiaramente dimostrato che le concentrazioni di un farmaco utilizzate nei trattamenti combinati sono sovrapponibili a quelle utilizzate nella strategia a singolo agente e nelle cellule trattate con farmaci metronomici è stata osservata una significativa attività antiproliferativa rispetto a trattamento standard con 5FU o VNR da soli. Tuttavia, la combinazione dei due farmaci ha mostrato un effetto inibitore additivo sulla crescita cellulare in entrambe le linee cellulari. Inoltre, dopo l'esposizione a 5FU e VNR in modalità mCHT o secondo somministrazione convenzionale, gli autori avevano osservato nelle cellule una down-regulation della chemio-resistenza associata a diverse proteine (Bcl-2, Bax, caspase-3, LC3A/B), suggerendo che la combinazione di 5FU+VRL poteva risultare superiore al singolo agente, anche in modalità metronomica. I risultati su ORR e DCR erano simili anche a quelli riportati dalla meta-analisi di Liu et al. Nello studio VICTOR-6, la PFS media era di 6,28 mesi indipendentemente dal farmaco utilizzato e gli aumenti maggiori di PFS sono stati osservati con CAPE (10,7 mesi), regime-VRL (9,2 mesi) e trattamenti di prima linea (10,0 mesi). Una meta-regressione univariata non ha dimostrato alcuna correlazione statistica tra DCR e intensità della dose relativa, tipo di regime o tipo di farmaco metronomico utilizzato. I valori di

ORR e DCR ottenuti con il regime-VRL e CAPE come singolo agente o in combinazione sono abbastanza simili tra di loro; al contrario, il valore di ORR con regime-CTR come singolo agente risultava inferiore rispetto alle altre terapie, suggerendo che CTR probabilmente non dovrebbe essere raccomandato come trattamento di prima linea. Simili differenze sono state osservate anche in termine di PFS e OS, suggerendo ancora una volta che la scelta del trattamento metronomico dovrebbe essere limitata a VRL, da solo o in combinazione con CAPE. Come già precedentemente riportato negli studi prospettici VICTOR-2 e VEX, la percentuale di comparsa degli eventi avversi dopo mCHT era molto bassa e simile a quella riportata nello studio VICTOR-6. Questi risultati sono sovrapponibili a quelli della meta-analisi di Liu et al, in cui 24 trattamenti non avevano causato gravi eventi avversi ematologici e la tossicità non-ematologica era presente in più del 5% dei pazienti. Inoltre, per 17 regimi non è stata riportata tossicità di grado 3 o 4 e oltre il 6% di tutti le pazienti non riportava alcun evento avverso. Nonostante l'uso crescente di mCHT in pazienti con MBC secondo le linee guida, non esiste alcun certezza su quali pazienti potrebbero realmente beneficiare di questa terapia, quali farmaci potrebbero essere raccomandati e quale potrebbe essere il miglior setting clinico per mCHT. Nell'ottobre 2017 nel PENELOPE Consensus Meeting sono stati evidenziati i vantaggi di mCHT; inoltre è stato fortemente suggerito che i pazienti ideali per mCHT siano quelli con tumori positivi al recettore ormonale (HR+ve). In effetti, la maggior parte degli studi su mCHT arruolava pazienti HR+ve, soprattutto per la frequenza di malattia indolente, ma un altro importante principio di inclusione potrebbe essere la soppressione della funzione ovarica da parte dei farmaci citotossici, che causa riduzione dei livelli plasmatici di estrogeni e aumento di gonadotropine. Gli esperti del PENELOPE Consensus Meeting hanno inoltre sottolineato come mCHT presenti un profilo di tollerabilità migliore rispetto alla MTD classica, anche se al momento non ci sono prove effettive di confronto.

In conclusione, lo studio VICTOR-6 ha fornito nuovi dati "real world", contribuendo significativamente all'uso della terapia mCHT. In particolare, gli autori hanno dimostrato come i dati clinici attuali sono sufficienti per considerare questo tipo di terapia un'opzione di trattamento per pazienti con carcinoma mammario metastatico.

Riferimento bibliografico: Cazzaniga ME, Pinotti G, Montagna E, Amoroso D, Berardi R, Butera A, Cagossi K, Cavanna L, Ciccarese M, Cinieri S, Cretella E, De Conciliis E, Febbraro A, Ferrau F, Ferzi A, Fiorentini G, Fontana A, Gambaro AR, Garrone O, Gebbia V, Generali D, Gianni L, Giovanardi F, Grassadonia A, Leonardi V, Marchetti P, Melegari E, Musolino A, Nicolini M, Putzu C, Riccardi F, Santini D, Saracchini S, Sarobba MG, Schintu MG, Scognamiglio G, Spadaro P, Taverniti C, Toniolo D, Tralongo P, Turletti A, Valenza R, Valerio MR, Vici P, Clivio L, Torri V; VICTOR Study Group. Metronomic chemotherapy for advanced breast cancer patients in the real world practice: Final results of the VICTOR-6 study. *Breast*. 2019 Dec;48:7-16.

Parole chiave: chemioterapia metronomica, carcinoma mammario avanzato, ciclofosfamide, metotrexato, vinorelbina, VICTOR-6.

Conflitto di interessi: nessuno.

Uso off-label degli antipsicotici di seconda generazione per il trattamento del disturbo borderline di personalità: una indagine conoscitiva su un campione di psichiatri italiani

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

Il Disturbo borderline di personalità (DBP) è un grave disturbo psichiatrico caratterizzato da una modalità pervasiva di instabilità e di ipersensibilità nei rapporti interpersonali, instabilità nell'immagine di sé, estreme fluttuazioni dell'umore, e impulsività. Il DBP ha una prevalenza stimata dell'1,6%, ma può arrivare fino al 5,9%. Nei pazienti trattati in ricovero ordinario per disturbi mentali, la prevalenza è del 20% circa. Circa il 75% dei pazienti con diagnosi di tale disturbo è di sesso femminile. L'approccio psicoterapeutico e psicosociale rappresentano, come da linee guida, la prima linea di intervento, tuttavia, quando tale strategia da sola non è in grado di controllare la sintomatologia si rende necessaria la terapia farmacologica; il problema

è che ad oggi non vi sono dei farmaci approvati per il trattamento del DBP e ciò spiega il crescente utilizzo off-label, soprattutto dei farmaci antipsicotici. Nel contesto Europeo, l'Italia è tra i paesi a maggiore utilizzo di farmaci antipsicotici, soprattutto quelli di seconda generazione (SGA), per il trattamento del DBP.

Alla luce delle scarse evidenze clinico-scientifiche in termini di efficacia e di tollerabilità e di linee guida relative all'uso dei farmaci antipsicotici di seconda generazione per il trattamento del DBP gli autori del presente studio hanno condotto un'indagine conoscitiva su un campione di psichiatri italiani con lo scopo di definire le attitudini prescrittive nell'ambito della pratica clinica quotidiana.

L'indagine è stata condotta su un campione di psichiatri iscritti alla Società Italiana di Neuropsicofarmacologia. In particolare, per email è stato inviato un questionario a 300 psichiatri scelti in maniera casuale e residenti su tutto il territorio nazionale. Tutti i questionari sono stati inviati e raccolti nel periodo compreso tra febbraio e ottobre 2017. Il questionario prevedeva tre sezioni; la prima era relativa ai dati sociodemografici del clinico, quali sesso, età, luogo di lavoro e esperienza lavorativa (espressa in anni). La seconda parte del questionario includeva le seguenti informazioni: a) l'eventuale richiesta del consenso informato firmato dal paziente precedente alla prescrizione di SGA; b) la frequenza dell'uso off-label di SGA sia in termini di indicazione, ma anche per età, dose e durata di terapia; c) il motivo principale alla base della prescrizione off-label degli SGA (ad esempio mancata risposta o scarsa tollerabilità ai trattamenti farmacologici precedenti, preferenza del paziente, evidenze positive provenienti da altre autorità regolatorie o dalla letteratura scientifica). Infine, la terza parte del questionario era focalizzata alla valutazione del disturbo psichiatrico per il quale il clinico procedeva abitualmente alla prescrizione degli SGA (sia in- che off-label). Per tale tipo di informazione lo psichiatra, come da questionario, doveva indicare anche il tasso di appropriatezza d'uso avendo a disposizione le seguenti opzioni di risposta: "altamente inappropriato", "inappropriato", "dubbio", "appropriato" e "altamente appropriato". Su 300 psichiatri contattati via email, 202 (67%) hanno risposto al questionario partecipando all'indagine. Poco più della metà (55,4%) svolgeva attività clinica da più di 10 anni nel pubblico o nel privato. Il 75,2% dei partecipanti svolgeva la propria attività come consulente psichiatrico a tempo pieno nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, mentre la restante parte o come specializzando in psichiatria (14,4%) o come clinico in ambito accademico (10,4%). In generale, 108 partecipanti esercitava la professione in reparti ospedalieri, 75 presso ambulatori e solo 16 nell'ambito di comunità terapeutiche. Dalle risposte al questionario è emerso che la maggior parte dei clinici partecipanti all'indagine si trovava ad utilizzare gli SGA in maniera off-label e, di questi, solo il 53% dichiarava di richiedere il consenso informato firmato da parte del paziente prima di cominciare la terapia farmacologica. La disponibilità di robuste evidenze scientifiche a supporto dell'efficacia è risultata la motivazione più frequentemente riportata a sostegno dell'utilizzo off-label degli SGA. Dalle risposte date al questionario, è emerso, inoltre, che il campione di psichiatri italiani selezionato riteneva inappropriato l'uso off-label degli SGA per il trattamento del DBP, soprattutto per quel che concerne la clozapina e lo ziprasidone. Al contrario, tra i farmaci presi in considerazione nella presente indagine, l'utilizzo di quetiapina, aripiprazolo e soprattutto olanzapina, è risultato appropriato, secondo quanto risposto al questionario. Infine, dalle risposte date al questionario è emerso anche una reticenza da parte del campione intervistato nei confronti dell'utilizzo degli antipsicotici di seconda generazione disponibili in formulazione a lunga durata di azione.

La presente analisi ha dimostrato che, in linea con quanto ad oggi disponibile in letteratura l'uso off-label degli antipsicotici di II generazione è una pratica clinica ormai comune. Il dato che più desta preoccupazione è la mancata richiesta da parte del clinico del consenso informato da parte del paziente suggerendo un gap tra i pattern prescrittivi nella pratica clinica quotidiana e la normativa vigente.

Riferimento bibliografico: Off-label use of second-generation antipsychotics in borderline personality disorder: a survey of italian psychiatrists. Aguglia A, Serafini G, Nebbia J, Salvi V, Martinotti G, Corbo M, MS Signorelli, Mineo L, Mencacci C, Di Sciascio G, Biggio G, Aguglia E, Amore M. Journal of Personality Disorders, 33, 2019, 445.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere alcun tipo di conflitto di interesse.

Parole chiave: Disturbo borderline di personalità, farmaci antipsicotici, off-label, disordine di personalità, lunga durata di azione.

Omalizumab nell'orticaria cronica spontanea in pazienti con quadro clinico complesso: risultati di una pratica clinica "real-life"

A cura della dott.ssa Giulia Valdiserra e del Dott. Marco Tuccori

L'orticaria cronica spontanea (CSU) è caratterizzata dalla presenza di ponfi che possono permanere fino a più di 6 settimane e in alcuni casi può essere associata alla presenza di angioedema. Colpisce l'1% della popolazione e le donne tra i 20 e i 40 anni, rispetto agli uomini, sono maggiormente a rischio. Sebbene la patogenesi della CSU sia riconducibile principalmente al rilascio di istamina dai mastociti della pelle è stato supposto un ruolo sia per gli autoanticorpi per il recettore ad alta affinità delle immunoglobuline E (IgE) che per altri, come l'anti-tireoperossidasi. Omalizumab è un anticorpo monoclonale IgG1 k umanizzato che si lega selettivamente alle IgE, utilizzato in prima linea per il trattamento dell'asma allergico. Nel 2014 è stato approvato da FDA per il trattamento della CSU resistente al trattamento con gli antistaminici, nei pazienti dai 12 anni. In Italia è in commercio dal 2015.

Questo studio ha lo scopo di definire l'efficacia e la sicurezza di omalizumab in un contesto "real-life", arruolando una popolazione eterogenea di pazienti affetti da altre comorbidità oltre all'orticaria cronica spontanea.

Lo studio in questione è un'analisi retrospettiva dei dati raccolti dal Dipartimento di Dermatologia del Policlinico Tor Vergata di Roma. I termini di ricerca includevano "orticaria cronica spontanea", "omalizumab", "oncologica", "cardiovascolare", "condizioni allergiche e immunologiche", "comorbidità". Per lo studio sono stati arruolati pazienti maggiorenni affetti da CSU da moderata a grave [definita dal parametro Urticaria Activity Score (UAS7)>28] sintomatici nonostante il trattamento con un dosaggio 4 volte superiore di antistaminici. Di questi pazienti sono stati valutati, al BaseLine e dopo 12, 24 e 52 settimane, una serie di parametri fisiologici, l'UAS7 e il Dermatology Life Quality Index (DLQI). A tutti i pazienti sono stati somministrati, per iniezione sottocutanea, 300mg di omalizumab ogni 4 settimane per 6 mesi, con una successiva interruzione del trattamento di 8 mesi. In alcuni casi è stato somministrato un secondo ciclo di 5 dosi, una ogni 4 settimane. La risposta clinica al trattamento è stata valutata dai parametri UAS7 (risoluzione completa=0, parziale tra 0 e 28) e DLQI (outcomes completo<6, parziale tra 6 e 10, nessuna risposta>10). La safety è stata monitorata con analisi ematologiche e strumentali.

Sono stati arruolati 32 pazienti, dei quali 22 femmine e 10 maschi con un'età media di 52,4 anni affetti da CSU. La durata media dei sintomi prima del trattamento con omalizumab era di 7 anni. I pazienti sono stati suddivisi in 6 gruppi in base alle loro comorbidità: 77% cardiometaboliche, 22% oncologiche, 16% infettive, 45% allergiche, 41% immunologiche e un 18% altre (talassemia minor, ipogonadismo, insufficienza renale cronica...). Dei pazienti totali 13 hanno completato i 2 cicli mentre 10 solo 1 ciclo; 8 pazienti, ad oggi, hanno completato solo mezzo ciclo mentre 1 paziente ha sospeso il trattamento per un innalzamento della pressione arteriosa dopo 24 settimane. Solo nel 9,3% degli arruolati si sono registrate reazioni avverse non gravi mentre nessuna reazione avversa anafilattica o grave è stata riportata. Al contempo nel 62,5% dei pazienti, è stato necessario il trattamento aggiuntivo con anti-H1 di seconda generazione per persistenza di prurito e ponfi dopo 2-4 settimane di monoterapia con omalizumab.

In pazienti con HCV e HBV, Omalizumab non ha mostrato il rischio di esacerbazione della malattia rendendolo non solo sicuro in termini di funzionalità epatica ma anche ipotizzando un ruolo come anti-IgE, nel migliorare la risposta IFN-alfa indotta dal virus. Negli arruolati con comorbidità cardiometaboliche solo il paziente che ha sospeso il trattamento ha riportato una

reazione avversa. Il data-set includeva un paziente con insufficienza renale cronica, che ha mostrato un buon controllo dei sintomi della CSU senza nessun peggioramento della patologia concomitante. Al contrario nei pazienti asmatici, studi osservazionali post-marketing, hanno evidenziato una maggiore predisposizione a eventi cardiovascolari e cerebrovascolari (trombosi venose e arteriose) nei pazienti trattati con omalizumab rispetto ai controlli. Tuttavia nei pazienti di questo studio, affetti da CSU e asma, non è stato registrato un aumento del rischio cardiovascolare.

Nonostante la scarsità dei dati a lungo termine, omalizumab sembra non determinare ricadute nei pazienti oncologici.

Nella coorte erano inclusi anche due pazienti affetti da dermatite atopica e il concomitante trattamento con metotrexato (15mg/settimana) ha mostrato risultati soddisfacenti. Nel gruppo dei pazienti con comorbidità immunologiche si è osservato un miglioramento delle condizioni di base provocando una diminuzione delle dosi dei farmaci utilizzati.

Sebbene per le comorbidità psichiatriche non siano state effettuate valutazioni specifiche, i ricercatori hanno individuato una diminuzione del DLQI in tutti i pazienti trattati, indicando che il miglioramento dei sintomi clinici favorisce un benessere mentale.

I risultati di questo studio hanno mostrato che omalizumab potrebbe essere considerato sicuro e ben tollerato in pazienti con comorbidità concomitanti. L'unica limitazione è la coorte di pazienti troppo ristretta, la mancanza di controlli e un breve periodo di follow-up (circa 12 mesi). Pertanto, per poter confermare queste osservazioni preliminari, un'analisi su una coorte di pazienti più ampia e un più lungo periodo di trattamento sono necessari.

Parola chiave: orticaria cronica spontanea, omalizumab, oncologica, cardiovascolare, condizioni allergiche e immunologiche, comorbidità

Conflitto d'interesse: gli autori confermano di non avere nessun conflitto d'interesse

Riferimenti bibliografici: Laura Vollono, Arianna Piccolo, Caterina Lanna, Maria Esposito, Mauro Bavetta, Elena Campione, Luca Bianchi, Laura Diluvio. Omalizumab for chronic spontaneous urticaria in "complex" patients: data from real-life clinical practice. 6 September 2019. Drug Design, Development and Therapy. DOI: 10.2147/DDDT.S214307.

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:	Prof. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e 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@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, 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 con oggetto: CANCELLA.
