



Newsletter numero 309 del 15.11.2021

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

- Studio clinico randomizzato e controllato sull'effetto di farmaci anti-interleuchina in pazienti con COVID-19 e segni della sindrome da rilascio citochinico.

- Rituximab nella sclerosi multipla: siamo pronti per l'approvazione normativa?

- L'interazione farmacologica tra palbociclib e gli inibitori di pompa protonica può influire in maniera significativa sugli esiti clinici dei pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico: risultati di uno studio osservazionale

- Uso degli antibiotici in pazienti adulti ambulatoriali dal 2000 al 2019

Studio clinico randomizzato e controllato sull'effetto di farmaci anti-interleuchina in pazienti con COVID-19 e segni della sindrome da rilascio citochinico*A cura della Dott.ssa Concetta Rafaniello*

La malattia COVID-19 indotta dal virus SARS-CoV-2 nonostante le diverse misure restrittive adottate a livello mondiale e lo sviluppo di vaccini, probabilmente nei prossimi anni continuerà ad essere causa di mortalità e morbilità. Proprio per tale motivo sono necessarie strategie terapeutiche in grado di migliorare gli esiti della malattia soprattutto nei soggetti affetti dalle forme più gravi. Le forme severe della Covid-19 si caratterizzano oltre che da distress respiratorio acuto anche dai segni e sintomi della sindrome da rilascio di citochine (CRS), quali febbre elevata, aumento dei livelli sierici della proteina C reattiva e ferritina associati a citopenia anche se i livelli ematici delle citochine non sono così elevati come quelli riscontrati nella classica sindrome da rilascio citochinico. Infatti, nelle forme gravi della malattia sono stati riscontrati elevati livelli delle classiche citochine pro-infiammatorie, quali l'interleuchina-1 (IL-1) e l'interleuchina-6 (IL-6) che determinano un aumentato rischio di ventilazione meccanica. Pertanto, dopo aver identificato e definito lo stato infiammatorio sistemico che caratterizza le forme più severe della malattia, tra le diverse strategie terapeutiche utilizzate, il desametasone si è dimostrato in grado di migliorare la sopravvivenza nei soggetti con forme gravi della malattia. Sempre nell'ottica di agire sullo stato infiammatorio sistemico, si è ricorso all'utilizzo di farmaci in grado di bloccare sia l'IL-1 che l'IL-6 già in uso, ma per il trattamento di altre condizioni patologiche. A tal riguardo, uno studio clinico, randomizzato e controllato relativo all'effetto di anakinra (anti IL-1) è stato interrotto prematuramente a causa della mancata efficacia, mentre un altro trial, al contrario, ha riscontrato un migliore effetto di tale farmaco rispetto alla terapia standard in termini di mortalità in pazienti selezionati sulla base di elevati livelli del recettore solubile dell'attivatore del plasminogeno dell'urochinasi. Inoltre, sono stati completati diversi studi clinici relativi ad inibitori diretti contro o l'IL-6 o del recettore dell'interleuchina i cui risultati sono stati analizzati mediante una metanalisi; in particolare, solo tre studi hanno dimostrato una riduzione del rischio di ventilazione meccanica o il miglioramento della sopravvivenza in pazienti con forme gravi della malattia trattati con antagonisti del recettore dell'IL-6 e, pertanto, i risultati della metanalisi, allo stesso modo, hanno suggerito un effetto favorevole di tale strategia terapeutica. Risultati discordanti di altri studi clinici e relativi sempre all'efficacia dell'utilizzo di farmaci in grado di bloccare sia direttamente che indirettamente le IL pro-infiammatorie potrebbero, tuttavia, essere ascritti a molteplici variabili.

Per tale motivo, considerata anche la difformità dei risultati di altri studi clinici, è stato dunque condotto uno studio clinico, randomizzato con disegno fattoriale con l'obiettivo di verificare se bloccare l'IL-6 o l'IL-1 può ridurre il tempo al miglioramento clinico nei pazienti con COVID-19, insufficienza respiratoria e segni di CRS.

Lo studio di fase III, multicentrico, in aperto è stato condotto in Belgio in 16 ospedali. In particolare, tale studio "COVID-AID" ha un disegno fattoriale al fine di valutare il blocco delle IL-1 e 6 verso il non-blocco. La valutazione dell'efficacia è stata effettuata in maniera indipendente dalla randomizzazione. A priori, si è partiti dall'assunto di assenza di interazione tra il blocco dell'IL-1 e quello dell'IL-6. All'inizio dello studio, per la carenza di farmaci in grado di bloccare l'IL-6, gli autori hanno considerato l'effetto mediato da tocilizumab (ovvero il blocco del recettore dell'IL-6) uguale a quello del siltuximab (ovvero il blocco diretto dell'IL-6). Per tale studio sono stati considerati eleggibili pazienti con le seguenti caratteristiche: età ≥ 18 anni; diagnosi di COVID-19 laboratoristicamente confermata con sintomi da 6-16 giorni; rapporto tra la pressione parziale di ossigeno (PaO₂) e la frazione di ossigeno inspirata (FiO₂; rapporto P:F) inferiore a 350 mm Hg in aria ambiente o meno di 280 mm Hg in caso di ossigeno supplementare e infiltrati polmonari bilaterali; partendo, inoltre, dal presupposto che ad oggi non si dispone di una definizione univoca di COVID-19 associata a rilascio di citochine, ma, in tal senso, si ricorre spesso all'utilizzo di biomarcatori, a tale scopo sono stati considerati eleggibili per tale studio soggetti con concentrazione di ferritina $> 2000 \mu\text{g/L}$ al momento della ventilazione meccanica; oppure soggetti con valori di ferritina $>1000 \mu\text{g/L}$ e aumentati nelle 24 ore precedenti o, ancora, soggetti con linfopenia al di sotto di 800/mL e con i seguenti criteri: aumento delle concentrazioni di ferritina di più di 700 $\mu\text{g/L}$; un aumento delle

concentrazioni di lattato deidrogenasi di più di 300 unità Internazionali (UI)/L; un aumento della concentrazione di proteina C-reattiva superiore a 70 mg/L; oppure un aumento della concentrazione del D-dimero maggiore di 1000 ng/mL. Come criteri di esclusione sono stati definiti ventilazione meccanica per più di 24 ore al momento della randomizzazione; un punteggio clinico di fragilità superiore a 3 prima dell'infezione da Sars-CoV-2; scarsa probabilità di sopravvivenza per più di 48 ore sulla base della valutazione clinica; co-infezione attiva; trombocitopenia (inferiore a 50.000/ μ L) o neutropenia (inferiore a 1500/ μ L); uso di elevate dosi di corticosteroidi o di farmaci immunosoppressivi per patologie diverse dalla COVID-19. I pazienti inclusi sono stati assegnati in maniera casuale, ovvero mediante randomizzazione a blocchi permutati e con blocchi a grandezza variabile e stratificazione per centro. I pazienti sono stati allocati con un rapporto 1:2 nel gruppo anakinra o in quello "senza blocco dell'IL-1". Simultaneamente, i pazienti sono stati assegnati con un rapporto 1:1:1 a ricevere in maniera casuale siltuximab, tocilizumab o nessun farmaco in grado di bloccare il segnale dell'IL-6. I pazienti del gruppo anakinra sono stati trattati con 100 mg una volta al giorno per via sottocutanea per 28 giorni o fino alla dimissione ospedaliera. In caso di filtrazione glomerulare al di sotto di 30 mL/min per 1,73 m², è stata prevista la riduzione del dosaggio a 100mg a giorni alterni. I pazienti allocati nel gruppo "blocco IL-6" sono stati trattati con siltuximab 11mg/Kk o tocilizumab 8 mg/Kg per via parenterale. I pazienti arruolati sono stati sottoposti ad esami multipli giornalieri, quali i livelli di procalcitonina tre volte a settimana e l'emogasanalisi il giorno 1, 6 e 15 dalla randomizzazione e al follow-up. La maggior parte dei pazienti (42%) assegnata in maniera random prima del mese di agosto 2020 sono stati trattati con idrossiclorochina come terapia standard; la maggior parte dei pazienti (84%) assegnati in maniera random a partire dal mese di agosto 2020 in avanti hanno ricevuto desametasone come terapia standard. L'esito primario di efficacia è stato definito come il tempo al miglioramento clinico, ovvero come il tempo, espresso in giorni, dalla randomizzazione fino o all'incremento di almeno due punti della scala a 6 categorie (dove la categoria 1= morte; 2=ospedalizzazione e ventilazione meccanica o ossigenazione extracorporea; 3=ospedalizzazione e ossigenazione non-invasiva; 4= ospedalizzazione con supplementazione di ossigeno; 5= ospedalizzazione; 6= non ospedalizzazione). I soggetti che entro il 4 marzo 2021 non hanno mostrato un miglioramento clinico sono stati censurati. I pazienti deceduti prima di un eventuale miglioramento clinico sono stati censurati fino all'ultima visita effettuata nell'ambito dello studio. Esiti di supporto sono stati la mediana del tempo fino alla dimissione o fino a che la supplementazione di ossigeno o la ventilazione invasiva non risultassero più necessarie o fino alla ventilazione, morte, numero dei giorni in ospedale, numero dei giorni in terapia intensiva, numero dei giorni in terapia intensiva di pazienti ventilati al momento della randomizzazione, numero dei giorni in terapia intensiva di pazienti vivi considerando i 28 giorni dalla randomizzazione, numero di giorni in assenza di ossigeno supplementare fino a 28 giorni dopo la randomizzazione, numero di giorni di ventilazione invasiva, numero di giorni di ventilazione invasiva in pazienti ventilati al giorno di randomizzazione, numero di giorni di ventilazione invasiva rispetto al numero di giorni di vita nei primi 28 giorni dopo la randomizzazione, numero di giorni in assenza di ventilazione invasiva successivi al 28° giorno dalla randomizzazione, numero di giorni senza ventilazione invasiva fino a 28 giorni dopo la randomizzazione in pazienti ventilati al momento della randomizzazione. Sono stati definiti diversi sottogruppi in base del trattamento assegnato per l'altra randomizzazione, ventilazione invasiva e concentrazioni sieriche di PCR (<130 o \geq 130 mg/L), IL-1 β (55 o \geq 55 fg/mL) e IL-6 (<10 o \geq 10 pg/mL) il giorno della randomizzazione. Le analisi post-hoc dei sottogruppi hanno considerato le concentrazioni sieriche di IL-1RA (<915 o \geq 915 ng/mL), lo stato di ricovero in terapia intensiva o l'uso concomitante di glucocorticoidi al momento della randomizzazione. Gli esiti principali di sicurezza sono stati morte, eventi avversi gravi, sepsi e shock settico in corso di ospedalizzazione. 215 casi osservati di miglioramento clinico sono risultati necessari per ottenere una potenza di almeno l'80% al fine di identificare un miglioramento clinico in termini di tempo (giorni) mediano da 12 a 8 giorni (equivalente a un hazard ratio -HR di 1,5), con un livello di significatività del 5% ed un'assegnazione secondo un rapporto di 1:2. Le analisi di efficacia sono state condotte sulla popolazione intention-to-treat. Il tempo all'evento come esito è stato analizzato con modelli di rischio proporzionali per l'altra randomizzazione (o blocco dell'IL-1 - si o no- o blocco dell'IL-6 - si o no). L'incidenza cumulativa è stata analizzata secondo il modello Kaplan-Meier con un intervallo di confidenza al 95%. Il tempo mediano fino all'evento è stato il momento in cui almeno il 50% dei pazienti aveva raggiunto il rispettivo

evento. L'intervallo di confidenza al 95% è stato calcolato mediante l'approccio log-log. E' stata condotta anche un'analisi di sensibilità per verificare eventuali interazioni tra le due randomizzazioni. Sono stati adattati modelli di regressione binomiale negativa con il collegamento del log corretta per l'altra randomizzazione per il conteggio degli esiti di supporto, quali il numero di giorni di degenza ospedaliera. I dati di sicurezza sono stati analizzati in maniera descrittiva. Da aprile a dicembre 2020 342 pazienti sono stati assegnati in maniera random. Nella prima randomizzazione, 230 pazienti sono stati assegnati al gruppo "no-blocco IL-1" e 112 a quello "blocco IL-1" in cui è stata prevista la somministrazione di anakinra. Nella seconda randomizzazione 115 pazienti sono stati assegnati al gruppo "no-blocco IL-6" e 227 a quello "blocco IL-6" in cui i pazienti sono stati trattati con tocilizumab, N. 114, e siltuximab N.113. Tutti i pazienti sono stati seguiti fino al miglioramento clinico o al decesso. Tutti i pazienti sono stati inclusi nell'analisi intention-to-treat. L'età mediana dei soggetti arruolati è risultata di 65 anni e la maggior parte di sesso maschile. In totale, 282 (83%) ha manifestato un miglioramento clinico, superando il numero fissato da protocollo a 215 per la potenza statistica che, pertanto, è risultata maggiore, ovvero dell'89%. Il tempo mediano al miglioramento è stato di 12 giorni (95% IC 10-16) nel gruppo "no-blocco IL-1" che equivale ad un HR di 0,94 (95% IC 0.73-1.21). La probabilità di miglioramento clinico a 28 giorni è risultata del 75% (95% IC 67-83) per il gruppo trattato con anakinra e del 73% per il gruppo senza blocco per l'IL-1. Il tempo mediano al miglioramento clinico è stato di 11 giorni (95% IC 10-16) nel gruppo di soggetti trattati con tocilizumab o siltuximab e di 12 in quello senza blocco dell'IL-6 per un HR di 1,00 (95% IC 0.78-1.29). La probabilità di miglioramento clinico a 28 giorni è risultata del 74% sia per il gruppo con e senza blocco dell'IL-6. Dato il disegno fattoriale, è stata verificata anche l'interazione tra il blocco dell'IL-6 e dell'IL-1 con un'analisi di sensibilità che, tuttavia, non ha evidenziato alcuna modifica. In totale, 55 pazienti sono deceduti durante lo studio, di cui 43 durante i primi 28 giorni dalla randomizzazione e 2 dopo aver manifestato un miglioramento clinico. La probabilità di decesso nei 28 giorni nei soggetti in trattamento con terapia standard è stata stimata al 10% e al 13% a 90 giorni.

In conclusione farmaci in grado di bloccare l'interleuchina-1 o l'interleuchina-6 non riducono il tempo al miglioramento clinico in pazienti con Covid-19, insufficienza respiratoria e segni di sindrome da rilascio di citochine.

Riferimenti bibliografici: Declercq J, Van Damme KFA, De Leeuw E, Maes B, Bosteels C, Tavernier SJ, De Buyser S, Colman R, Hites M, Verschelden G, Fizez T, Moerman F, Demedts IK, Dauby N, De Schryver N, Govaerts E, Vandecasteele SJ, Van Laethem J, Anguille S, van der Hilst J, Misset B, Slabbynck H, Wittebole X, Liénart F, Legrand C, Buyse M, Stevens D, Bauters F, Seys LJM, Aegerter H, Smole U, Bosteels V, Hoste L, Naesens L, Haerynck F, Vandekerckhove L, Depuydt P, van Braeckel E, Rottey S, Peene I, Van Der Straeten C, Hulstaert F, Lambrecht BN. Effect of anti-interleukin drugs in patients with COVID-19 and signs of cytokine release syndrome (COV-AID): a factorial, randomised, controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Oct 29:S2213-2600(21)00377-5. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00377-5. Epub ahead of print. PMID: 34756178; PMCID: PMC8555973.

Conflitto di interessi: alcuni autori dichiarano conflitti di interesse

Parole chiave: COVID-19, interleuchina 1, interleuchina 6, anakinra, tocilizumab, siltuximab

Rituximab nella sclerosi multipla: siamo pronti per l'approvazione normativa?

A cura del Dott. Giacomo Luci e del Prof. Antonello Di Paolo

La sclerosi multipla (SM) è la malattia demielinizzante cronica del sistema nervoso centrale più comune, e nel 2020 ha colpito oltre 2,8 milioni di persone in tutto il mondo. Questa malattia colpisce principalmente i giovani adulti, con un'età di esordio tra i 20 ed i 40 anni, ed è considerata la seconda condizione cronica più costosa negli USA.

Nonostante la disponibilità di molti farmaci modificanti la malattia efficaci, la sclerosi multipla (ed in particolare nelle forme progressive) rappresenta ancora un'importante esigenza medica non soddisfatta, a causa di numerosi problemi, quali l'efficacia e la durata della risposta, la

sicurezza dei farmaci e la compliance del paziente. Un numero crescente di risultati provenienti da studi clinici randomizzati e dal mondo reale suggeriscono che il rituximab è un'alternativa altamente efficace sia nella SM recidivante che in quella progressiva, con un basso tasso di interruzione, un buon profilo rischio/beneficio ed una buona compliance.

Nonostante l'utilizzo di rituximab in pazienti affetti da questa malattia sia off-label, il suo uso nella pratica clinica è diffuso in diversi Paesi ed in alcuni casi è il farmaco modificante la malattia più comunemente usato per i sottotipi di SM. Questo articolo analizza le evidenze presenti in termini di studi clinici, real world evidence e studi retrospettivi, per valutare se potrebbe essere riconosciuto dalle autorità nazionali di regolamentazione per garantire la parità di accesso per i pazienti, offrendo loro un'opzione sicura ed efficace.

Il rituximab è un farmaco che ha come bersaglio un epitopo della proteina CD20, presentando un'elevata affinità di legame rispetto a farmaci approvati per la sclerosi multipla come ocrelizumab. Questi due farmaci hanno in comune l'induzione della morte cellulare attraverso apoptosi, fagocitosi cellulo-mediata da anticorpi (ADCC) e da complemento (CDC). A causa delle differenze nelle regioni Fc, rituximab stimola maggiormente la via CDC di quella ADCC rispetto a ocrelizumab, essendo, di conseguenza, teoricamente più incline a indurre effetti collaterali correlati all'infusione. In letteratura è riportato come rituximab provochi una profonda deplezione di cellule B intratecali con dosi endovenose standard, nonostante passi in minima parte la barriera ematoencefalica.

In questo articolo è stata analizzata la letteratura fino a Marzo 2021 e sono stati selezionati articoli indicizzati in merito a studi randomizzati e controllati, studi prospettici, clinici non randomizzati, retrospettivi e da registri. Sono state escluse meta-analisi e revisioni. Di seguito sono riportati gli studi maggiormente significativi.

Lo studio di fase II/III randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, denominato "OLYMPUS" è stato condotto su pazienti affetti da sclerosi multipla primariamente progressiva (SMPP). Un totale di 439 pazienti è stato randomizzato in rapporto 2:1 a ricevere due infusioni endovenose (a distanza di 2 settimane) di 1.000 mg di rituximab (n = 292) o placebo (n = 147) ogni 24 settimane, fino a 96 settimane. Alla settimana 96, il trattamento con rituximab rispetto al placebo è stato associato a una riduzione della percentuale di pazienti con progressione della malattia confermata, definita come un aumento dell'Expanded Disability Status Score (EDSS) $\geq 1,0$ (EDSS al basale 2,0 – 5,5 punti) oppure $\geq 0,5$ (EDSS basale $> 5,5$ punti) rispetto ai valori basali sostenuti per almeno 12 settimane – di 8,3 punti percentuali (rispettivamente 30,2% e 38,5%; $p=0,14$). Questo effetto, anche se non statisticamente significativo, è stato del tutto comparabile ai risultati ottenuti nello studio "ORATORIO" per ocrelizumab, nel quale la corrispondente riduzione del tasso di progressione confermata di malattia (CPD) rispetto al placebo è stata di 6,4 punti percentuali ($p=0,03$) (32,9% nello studio ocrelizumab vs 39,3% nel gruppo placebo; hazard ratio [HR]: 0,76, 95% CI: 0,59-0,98). Inoltre, rispetto ai pazienti trattati con rituximab, i pazienti dello studio ORATORIO erano caratterizzati da una durata media della malattia più breve, avevano un volume cerebrale più elevato al basale e presentavano un grado di disabilità inferiore.

In uno studio di fase II in aperto (studio STRIX-MS) 75 pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante remittente clinicamente stabile, trattati con infliximab iniettabile di prima linea o glatiramer acetato per almeno 6 mesi, hanno eseguito lo shift a rituximab. Dopo un periodo iniziale di 3 mesi, i pazienti hanno ricevuto due dosi di 1.000 mg di rituximab, seguite da ripetute valutazioni cliniche, risonanza magnetica e misurazione delle concentrazioni di catene leggere dei neurofilamenti nel liquido cerebrospinale (NFL-CSF) per 24 mesi. Nel primo anno di trattamento, solo un paziente ha manifestato una recidiva clinica ed è passato a natalizumab, mentre nessun paziente ha soddisfatto i criteri MRI prestabiliti per il fallimento del trattamento (ovvero, insorgenza di una lesione identificabile mediante MRI con contrasto o più di una nuova lesione pesata in T2). Durante il secondo anno, un paziente ha avuto una ricaduta clinica e lo stesso paziente, insieme ad altri tre, ha avuto un peggioramento all' esame MRI ed è stato ritrattato con rituximab. Questi risultati sostengono l'uso di rituximab nella SM, dato l'effetto uguale o superiore nella riduzione dell'attività della malattia recidivante remittente rispetto ai trattamenti di prima linea durante il primo anno dopo il passaggio. Per quanto riguarda gli esiti clinici riportati dai pazienti, c'è stato un miglioramento statisticamente significativo nel Symbol

Digit Modalities Test (SDMT, per la valutazione delle disfunzioni neurologiche) ($p < 0,001$), sebbene i cambiamenti nei valori assoluti fossero piccoli.

In sintesi, ad eccezione dei risultati deludenti nella sclerosi multipla secondariamente progressiva, gli studi clinici hanno sostanzialmente confermato il buon profilo di sicurezza, tollerabilità ed efficacia di rituximab soprattutto nella sclerosi multipla recidivante remittente, non solo come monoterapia di seconda linea ma anche come terapia aggiuntiva nei pazienti non adeguatamente controllati da precedenti terapie.

Per quanto riguarda gli studi di real world evidence, il più grande è stato quello condotto da Salzer e collaboratori nel 2016, in cui è stata valutata la sicurezza e l'efficacia di rituximab in una coorte eterogenea di 822 pazienti (557 con sclerosi recidivante remittente, 198 con sclerosi secondariamente progressiva, 67 con sclerosi primariamente progressiva), riportando un basso numero di eventi avversi in tutte e tre le condizioni patologiche e una riduzione complessiva dell'insorgenza di lesioni dal 26,2% del basale al 4,6% al momento della valutazione. Durante il tempo di osservazione, l'EDSS mediano è rimasto invariato nei pazienti con sindrome recidivante remittente ed è aumentato di 0,5 nei pazienti affetti da sclerosi secondariamente progressiva e di 1,0 in quelli affetti da sindrome primariamente progressiva, ($p=0,42$; $p=0,10$; $p=0,25$). Come in precedenza, rituximab ha mostrato un profilo di sicurezza accettabile: in particolare, sono stati registrati lievi effetti collaterali nel 7,8% delle infusioni nonché 89 eventi avversi di grado ≥ 2 , di cui 76 infezioni. Un ulteriore dato positivo è l'elevata compliance al trattamento, con il 94,8% dei pazienti che ha continuato con rituximab.

È interessante notare che non sono state segnalate differenze statisticamente significative nella deplezione delle cellule B e nell'efficacia tra il regime a due dosi utilizzato (dosi da 500 e 1.000 mg somministrate in singole infusioni ogni 6 mesi), mentre è stata osservata una tendenza per un minor numero di eventi avversi con il regime a dose inferiore. Questi dati suggeriscono che dosi più basse di rituximab potrebbero essere efficaci nella SM quanto dosi più elevate ma con un migliore profilo di sicurezza e un notevole risparmio sui costi (dato che il costo del rituximab è correlato alla dose somministrata).

Ad oggi, rituximab è autorizzato per varie indicazioni terapeutiche, tra cui malattie oncematologiche e autoimmuni, tra cui linfoma non-Hodgkin (NHL), leucemia linfocitica cronica (LLC), artrite reumatoide (RA), granulomatosi con poliangioite e poliangioite, pemfigo volgare. Pertanto, la prescrizione nei pazienti con sclerosi multipla è un tipico uso off-label. Ocrelizumab, incluso nei trattamenti per la SM tra il 2017 e il 2018, ha tutt'ora un uso post-marketing limitato, mentre la sicurezza a lungo termine di rituximab è ben documentata non solo nella SM ma anche nelle malattie infiammatorie croniche intestinali. Inoltre, non deve essere trascurato il fatto che rituximab ha un prezzo inferiore rispetto a ocrelizumab, anche considerando la disponibilità di diverse versioni biosimilari.

Attualmente l'uso off-label non è regolamentato in Europa, ma alcuni Stati come Francia e Italia (attraverso l'uso della legge 648/96) garantiscono l'accesso ai farmaci off-label secondo criteri per un uso appropriato e un monitoraggio definiti alla luce della evidenza clinica (almeno studi di fase II per 648/96). Queste leggi consentono di riconoscere l'uso terapeutico di farmaci efficaci e sicuri al di là dell'interesse delle aziende farmaceutiche per una nuova estensione delle indicazioni.

Un numero crescente di prove da trial clinici e studi real world suggeriscono rituximab è altamente efficace nella SM recidivante e moderatamente efficace nella SM progressiva, con un basso tasso di interruzione del trattamento grazie a un buon profilo di sicurezza e compliance. La lunga esperienza in questa e altre condizioni, ed un costo più favorevole rispetto alle alternative (soprattutto se si considera ocrelizumab anti-CD20 autorizzato), sostengono fortemente l'uso di rituximab in pazienti affetti da sclerosi multipla.

I dati più recenti hanno inoltre evidenziato la possibilità di ottimizzare lo schema terapeutico, con un potenziale ulteriore miglioramento della sicurezza e dell'efficacia e un risparmio incrementale, ed hanno suggerito che rituximab possa rappresentare una scelta ottimale per le donne con SM che pianificano una gravidanza.

Conflitti d'interesse: Nessun conflitto d'interesse è stato dichiarato.

Riferimenti bibliografici:

Brancati S, Gozzo L, Longo L, Vitale DC, Drago F. Rituximab in Multiple Sclerosis: Are We Ready for

Regulatory Approval? Front Immunol 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.661882>.

L'interazione farmacologica tra palbociclib e gli inibitori di pompa protonica può influire in maniera significativa sugli esiti clinici dei pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico: risultati di uno studio osservazionale

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

Gli inibitori di pompa protonica (IPP) sono ampiamente utilizzati nei pazienti oncologici (con una prevalenza del 20%-55%) per ridurre i sintomi associati alla malattia da reflusso gastroesofageo, sebbene possano esserci interazioni farmacologiche poiché un numero sostanziale di farmaci mirati mostra una solubilità pH-dipendente. Pertanto, le interazioni farmacologiche (DDI) a livello di assorbimento dovrebbero essere considerate come una possibile causa di fallimento del trattamento nei pazienti oncologici. Di fatto, è stato riscontrato che l'aumento del pH gastrico da parte degli IPP riduce significativamente la biodisponibilità orale di molti farmaci antitumorali, in particolare quelli con una solubilità esponenzialmente decrescente nell'intervallo di pH 1-4. Che questi cambiamenti possano essere o meno clinicamente rilevante dipende dal tipo di farmaco antitumorale coinvolto. È stato riscontrato che la soppressione acida prolungata da parte degli IPP nei pazienti oncologici riduce l'efficacia antitumorale di capecitabina e pazopanib, mentre non sembra influenzare gli esiti clinici nei pazienti trattati con gli inibitori del recettore del fattore crescita epidermica (EGFR).

Palbociclib è un inibitore orale delle chinasi 4 e 6 ciclina-dipendente (CDK4/6) in grado di sopprimere la sintesi del DNA inibendo la progressione delle cellule dalla fase G1 alla fase S. Palbociclib ha dimostrato efficacia clinica in combinazione con fulvestrant o inibitori dell'aromatasi come trattamento di prima o seconda linea nelle pazienti con cancro mammario metastatico (mBC) negativo per il recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano (HER2) positive al recettore ormonale, in fase pre-menopausa e post-menopausa. Palbociclib è una base debole con solubilità pH-dipendente che diminuisce rapidamente a valori <0,5 mg/ml quando il pH aumenta oltre 4,5 (cioè pH gastrico tipicamente raggiunto da IPP). È stato riscontrato che la somministrazione concomitante di dosi multiple di rabeprazolo riduce l'area media sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) di palbociclib e la concentrazione plasmatica massima (Cmax) rispettivamente del 62% e dell'80% e del 13% e del 41% a digiuno e a stomaco pieno. Studi su ribociclib che hanno esaminato la solubilità, i modelli farmacocinetici, i dati di studi clinici e la farmacocinetica di popolazione suggeriscono che sia improbabile che l'assorbimento del farmaco sia influenzato dalle variazioni del pH gastrico che si verificano a seguito dell'assunzione di cibo o dell'uso concomitante di IPP. Inoltre, non sono disponibili dati sulle DDI tra abemaciclib e IPP o palbociclib e IPP diversi da rabeprazolo.

Alla luce di ciò, il presente studio ha avuto lo scopo di indagare l'effetto dell'uso concomitante degli IPP (principalmente lansoprazolo) sulla sopravvivenza libera da progressione (PFS) in pazienti trattati in prima linea con palbociclib per mBC estrogeno-positivi, HER2-negativi.

In questo studio osservazionale sono stati arruolati pazienti con mBC HER2 negativi e positivi ai recettori ormonali, trattati con palbociclib con o senza trattamento concomitante con IPP. I BCs HER2-negativi e positivi al recettore ormonale sono stati definiti come tumori con espressione dei recettori per estrogeni e/o progesterone >1% e HER2-negativi (punteggio 0 o 1+ o negativo all'immunoistochimica). I pazienti sono stati definiti come "senza IPP concomitante" se non sono stati somministrati IPP durante il trattamento con palbociclib, mentre "con IPP concomitante" se la somministrazione di IPP copriva l'intero o non meno di due terzi del trattamento con palbociclib. In base alla durata della precedente risposta endocrina, ogni paziente è stato classificato come endocrino-sensibile (se recidivava almeno 12 mesi dopo il completamento della terapia endocrina adiuvante o con cancro al seno avanzato de novo) o endocrino-resistenti (se recidivava entro 12 mesi dalla fine della terapia endocrina adiuvante).

Tutti gli interventi farmacologici e clinici sono stati effettuati secondo la pratica clinica. In particolare, palbociclib è stato somministrato alla dose di 125 mg per via orale, una volta al giorno per 21 giorni consecutivi, seguiti da 7 giorni di interruzione, per un ciclo completo di 28

giorni più fulvestrant o letrozolo, secondo la pratica clinica. La riduzione di Palbociclib a 100 o 75 mg è stata effettuata in base al profilo di tossicità. Ai pazienti è stato consigliato di assumere la dose di lansoprazolo (15 mg), esomeprazolo (20 mg), omeprazolo (10 mg) o pantoprazolo (20 mg) al mattino a colazione. Palbociclib è stato assunto all'ora di pranzo e ai pazienti è stato consigliato di non assumere inibitori forti o induttori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Il medico prescrittore ha monitorato la conformità del paziente alle raccomandazioni. La tossicità è stata classificata in base ai Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v5).

Nello studio sono stati arruolati un totale di 112 pazienti, 56 dei quali non hanno ricevuto alcun IPP e 56 che lo hanno ricevuto durante il trattamento con palbociclib; 71 pazienti erano endocrino-sensibili e sono stati trattati con una combinazione di palbociclib e letrozolo, e 41 sono stati definiti come endocrino-resistenti e sono stati trattati con la combinazione di palbociclib e fulvestrant. La maggior parte dei pazienti ha ricevuto palbociclib alla dose di 125 mg (61,6%), il 26,8% ha ridotto la dose a 100 mg e il 9,8% dei pazienti ha avuto bisogno della dose da 75 mg. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative confrontando gli "senza IPP concomitante" con gli "con IPP concomitante" in base alle loro caratteristiche cliniche.

La popolazione complessiva è stata stratificata in base alla PFS e all'uso di IPP concomitante, dimostrando che i pazienti che assumevano IPP avevano una PFS più breve rispetto ai pazienti che assumevano palbociclib e la sola terapia endocrina (14,0 vs 37,9 mesi, $P < 0,0001$). L'analisi univariata ha incluso l'età, il numero di siti metastatici al basale del trattamento con palbociclib, sensibilità o resistenza endocrina, performance status dell'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), stato menopausale, malattia a livello viscerale e riduzione della dose di palbociclib. Età, ECOG e sensibilità o resistenza endocrina erano significativamente associati alla PFS ($P=0,04$, $P=0,02$ e $P=0,001$, rispettivamente). L'analisi multivariata ha confermato l'uso di IPP concomitante come unico biomarcatore predittivo indipendente per PFS più breve (Hazard Ratio, $RR=2,77$; intervallo di confidenza (IC) al 95%: 1,62-4,75; $P=0,0002$). Per valutare il ruolo effettivo degli IPP sulla sensibilità endocrina nell'analisi della PFS, i pazienti sono stati stratificati in quattro gruppi: (i) pazienti sensibili al sistema endocrino e nessun IPP concomitante, (ii) pazienti sensibili al sistema endocrino e IPP concomitanti, (iii) pazienti endocrino-resistenti e nessun IPP concomitante e (iv) pazienti endocrino-resistenti e IPP concomitanti. La PFS era significativamente più lunga nei pazienti endocrino-sensibili senza IPP concomitanti rispetto agli altri tre gruppi ($P < 0,0001$). La peggiore PFS è stata identificata nel gruppo di pazienti endocrino-resistenti con uso concomitante di IPP (6,3 mesi). Non è stata trovata alcuna correlazione con gli eventi avversi considerando le tossicità ematologiche di grado >2 , poiché neutropenia, anemia e trombocitopenia erano equamente distribuite tra i due gruppi di pazienti e la maggior parte dei pazienti ha sviluppato tossicità durante il primo e/o il secondo ciclo di terapia ($P=0,8$).

Il più rilevante tra i diversi fattori che possono influenzare l'assorbimento dei farmaci è la loro solubilità al pH dell'ambiente. In particolare, è stato riscontrato che un aumento del pH gastrico influenza l'attività antitumorale dei farmaci debolmente basici riducendo la loro biodisponibilità. Lo studio descritto è il primo, a discrezione degli autori, che dimostra che l'uso degli IPP nei pazienti con mBC trattati con palbociclib ha un effetto dannoso sulla PFS.

Come sottolineato dagli autori, per quanto riguarda il meccanismo alla base dell'impatto sfavorevole degli IPP sulla PFS, è ipotizzabile che l'aumento del pH gastrico possa aver abbassato le concentrazioni plasmatiche di palbociclib influenzando l'efficacia del trattamento. Infatti, palbociclib è una base debole con solubilità pH-dipendente che diminuisce rapidamente quando il pH aumenta al di sopra di 4,5.

Un'altra domanda interessante è se l'inibizione della glicoproteina-P (P-gp) possa aver influenzato gli effetti degli IPP sulla PFS osservati nel presente studio. È noto che gli IPP sono inibitori moderati della P-gp e palbociclib è un substrato della P-gp. Se l'inibizione della P-gp da parte degli IPP fosse stato il principale meccanismo di DDI osservato in questo studio, avrebbe prodotto un effetto opposto a quello indotto dall'aumento del pH gastrico (cioè maggiore esposizione a palbociclib con evidenza di tossicità). Questa ipotesi non concorda con i dati dello studio descritto poiché non sono state osservate differenze statistiche nell'incidenza delle reazioni avverse al farmaco in presenza o assenza di IPP. Di conseguenza, sebbene sia stato

riscontrato che il rabeprazolo inibisce l'attività della P-gp a concentrazioni clinicamente rilevanti, l'effetto netto è stata la riduzione dell'esposizione a palbociclib. Pertanto, le variazioni del pH gastrico causate dagli IPP sembrano essere il principale meccanismo di interazione con i farmaci che richiedono un microambiente acido per la dissoluzione e l'assorbimento.

Il principale limite di questo studio è la natura retrospettiva. Tuttavia, i dati di questo studio suggeriscono cautela nell'uso a lungo termine degli IPP in questa popolazione specifica e un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi derivanti dalla somministrazione concomitante di farmaci antitumorali la cui solubilità dipende dal pH del sito di assorbimento con forti acidificanti.

Anche la scelta dell'IPP dovrebbe essere valutata con attenzione. Ad esempio, il rabeprazolo può mantenere una soppressione acida più lunga rispetto ad altri farmaci della stessa classe; dovrebbe essere presa in considerazione anche la somministrazione di H₂-antagonisti invece di IPP. Sebbene aumentare la dose di palbociclib nei pazienti che utilizzano IPP potrebbe essere teoricamente logico, probabilmente non è una strategia efficace nella pratica clinica a causa di possibili effetti "fuori bersaglio".

Parole chiave: interazioni farmacologiche, palbociclib, inibitori di pompa protonica, sensibilità o resistenza endocrina, sopravvivenza libera da progressione, carcinoma mammario metastatico, studio osservazionale.

Conflitto di interesse: Nessun conflitto dichiarato dagli autori. Lo studio non ha avuto alcun finanziamento. Alcuni autori hanno dichiarato compensi da parte di diverse aziende farmaceutiche.

Riferimento bibliografico:

Del Re M. et al. Drug-drug interactions between palbociclib and proton pump inhibitors may significantly affect clinical outcome of metastatic breast cancer patients. *ESMO Open*. 2021;6(5):100231.

Uso degli antibiotici in pazienti adulti ambulatoriali dal 2000 al 2019

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

Gli antibiotici hanno drasticamente cambiato la medicina moderna aumentando la prospettiva di vita ma contestualmente la resistenza batterica agli antibiotici è adesso una delle maggiori minacce per la salute umana. In Europa si stima che più di 670.000 infezioni all'anno siano dovute all'antibiotico resistenza e che 33.000 persone muoiano a causa di queste infezioni, con l'Italia al primo posto con circa 11.000 morti. In generale, nelle regioni del nord Europa la percentuale di resistenza è minore rispetto al sud-est europeo ed *Escherichia coli* (44.2%) è il battere più resistente seguito da *Staphylococcus aureus* (20.6%) e da *Klebsiella pneumoniae* (11.3%). Nel 2019, il 57% di *Escherichia coli* isolati erano resistenti almeno ad uno o più antimicrobici in particolari ad amminopenicilline (57%), fluorochinoloni (24%) e terza generazione di cefalosporine (15%). L'antibiotico resistenza ha inoltre un notevole impatto economico per i servizi sanitari delle regioni europee, stimato di circa 1.1 bilioni di euro tra il 2005 e il 2015. Infatti, nel 2017 la Commissione Europea e gli Stati hanno deciso di aderire ad Un Piano d'Azione per la Salute, per sconfiggere l'antibiotico resistenza.

L'obiettivo primario di questo studio era di valutare il cambiamento nell'utilizzo degli antibiotici nei pazienti ambulatoriali della regione Lombardia in circa 19 anni, considerando il genere, l'età, l'area di abitazione e la classe di antibiotico. Successivamente è stato valutato l'utilizzo di specifiche classi di antibiotico, con la possibile associazione con altri farmaci, considerato come indicatore di qualità per il consumo di antibiotici. Infine, sono stati valutati i fattori possibili associati all'uso di antibiotici.

Dal 2015 la Lombardia è divisa in 8 unità sanitarie locali denominate Agenzia per la Tutela della Salute (ATS).

Per la realizzazione di questo studio è stata utilizzata la banca dati amministrativa del farmaco della regione Lombardia, che memorizza tutte le prescrizioni di farmaci fatte dai medici di medicina generale ai pazienti ambulatoriali che vivono nella regione, fornite gratuitamente dal

Servizio Sanitario Nazionale e distribuite tramite le farmacie italiane territoriali. In questo modo ciascun record di prescrizione contiene informazioni sia sul farmaco prescritto che sulla dispensazione ai pazienti. Sono stati inclusi pazienti residenti in Lombardia con età uguale o maggiore di 40 anni tra il 1 Gennaio 2000 al 31 Dicembre 2019.

Sono stati definiti antibiotici tutte le sostanze appartenenti alla classe J01 della Classificazione Anatomica Terapeutica. Il consumo del farmaco è stato stimato usando le DDD (Dosi Giornaliere Definite, Defined Daily Doses) per 1000 abitanti al giorno (DID). Le DID sono state poi stratificate per anno, sesso e ATS.

Nel periodo di studio, circa 5 milioni di adulti ambulatoriali sono stati inclusi nello studio. Tra il 2000 e il 2018 c'è stato un aumento dell'uso di antibiotici seguita da una diminuzione nel 2019. Ciascun paziente ha ricevuto tra il 2000-2019 una media di $1.5 \pm 0.9 - 0.14 \pm 4.0$ antibiotici. Le femmine, con età tra i 40-69 anni, hanno costantemente più prescrizioni dei maschi nel tempo, soprattutto di chinoloni e penicilline. In generale, le penicilline sono gli antibiotici più prescritti nei giovani mentre i chinoloni sono prescritti nella popolazione più anziana.

Sono state evidenziate differenze anche tra le ATS. Nel 2000, la prevalenza del numero di prescrizioni era più bassa nell'ATS Montagna mentre era la più elevata nell'ATS Brescia. La distribuzione geografica dell'uso di antibiotici è variata tra le ATS durante il periodo di studio, con la costante dell'ATS Brescia con il numero più alto di prevalenza. Le penicilline erano la classe di antibiotici maggiormente prescritta tra le ATS e con il numero più alto di prescrizione nell'ATS Brescia.

La prevalenza di prescrizione di penicilline con inibitori della beta-lattamasi è aumentata dal 14.1% nel 2000 fino al 32.2% nel 2015. L'andamento è diminuito nel tempo fino ad un aumento drastico nel 2019 (38.6%). La prevalenza dell'uso di cefalosporine di terza e quarta generazione è gradualmente duplicata dal 7.2% nel 2000 al 15% nel 2019. La prescrizione generale di fluorochinoloni è aumentata leggermente nel tempo ma è diminuita molto velocemente nel 2019 (19%) rispetto al 2018 (25.7%).

Per quanto riguarda i fattori correlati all'utilizzo di antibiotici dallo studio è emerso che le donne che vivono a Brescia, in particolare coloro in politerapia e ospedalizzate da 1 a 3 volte o più di 3 volte all'anno hanno una maggiore predisposizione a ricevere antibiotici.

Alla luce dei dati dello studio le penicilline, in particolare l'associazione amoxicillina/acido clavulanico, hanno la più alta prevalenza di prescrizione. Questo indica un inappropriato utilizzo di questa combinazione visto che l'amoxicillina è considerata l'antibiotico di prima scelta per le più comuni infezioni respiratorie mentre gli antibiotici ad ampio spettro causano il rischio di indurre resistenza in un gruppo più ampio di batteri. Lo scenario mondiale più preoccupante è la crescente resistenza agli antibiotici di seconda e terza linea, che rappresentano l'ultima linea di difesa per le infezioni batteriche.

Per questo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha raggruppato gli antibiotici in 3 categorie, "Access", "Watch" e "Reserve" per guidare la prescrizione e ridurre il rischio sia di reazioni avverse che lo sviluppo di resistenza batterica.

Lo studio ha alcune limitazioni tra cui l'incapacità delle banche dati amministrative di non raccogliere informazioni sulle indicazioni d'uso dell'antibiotico. Inoltre l'esposizione agli antibiotici è sottostimata poiché quelli venduti senza prescrizione non sono intercettati dal database. Altri fattori come le caratteristiche dei pazienti (variabili socio-culturali, reddito e sistemazione abitativa) o l'assenza di antibiogramma costituiscono un limite per poter descrivere al meglio l'appropriatezza prescrittiva.

Al meglio delle nostre conoscenze, questo è il primo studio che valuta l'utilizzo degli antibiotici in un arco di 20 anni in Italia. Considerando che la resistenza antimicrobica è un motivo di preoccupazione mondiale ed essendo correlata a un uso inappropriato è importante conoscere quali siano i fattori che lo influenzano per cercare di ridurre il rischio di resistenza. Sono necessari interventi di impatto visto l'uso costante degli antibiotici nel tempo.

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse.

Riferimento bibliografico: Carlotta Franchi, Sara Mandelli, Ida Fortino, Alessandro Nobili. Antibiotic use and associated factors in adult outpatients from 2000 to 2019. *Pharmacol Res Perspect.* 2021 Dec; 9(6):e00878. Doi: 10.1002/prp2.878.

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.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Prof. Antonello di Paolo (Università di Pisa) Dott. Giacomo Luci (Università di Pisa) Dott.ssa Concetta Rafaniello (Università della Campania) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania) Dott. Marco Tuccori (Azienda Ospedaliera e Università di Pisa) Dott.ssa Giulia Valdiserra (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.
