



Newsletter numero 160 dell' 01.02.2015

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

- Vigilanza attiva e passiva sui biosimilari dell' enoxaparina: risultati di un *case study*
- Latanoprost per il glaucoma ad angolo aperto (UKGTS): uno studio clinico multicentrico randomizzato controllato con placebo
- Effetti cardiovascolari degli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 nei pazienti diabetici: una meta-analisi
- Indicazioni di utilizzo dei vecchi e nuovi farmaci antiepilettici: risultati nel contesto della medicina generale nel Sud Italia dal 2005 al 2011.
- Studi di monitoraggio di eventi in coorti specialistiche (Specialist Cohort Event Monitoring Studies - SCEM) - un nuovo metodo per la gestione del rischio in farmacovigilanza

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Possibilità di utilizzo di scaffold vascolari biorassorbibili a rilascio di everolimus in pazienti con occlusione cronica totale
- Stent di nuova generazione Co-Cr a rilascio di Zotarolimus vs stent a rilascio di Everolimus in pazienti diabetici: risultati a due anni
- Trattamento della coronaropatia sintomatica con lo stent TAXUS a eluizione di paclitaxel in pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio sottoposti a emodialisi

Vigilanza attiva e passiva sui biosimilari dell'enoxaparina: risultati di un case study

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

I biosimilari sono una nuova classe di farmaci introdotta sul mercato con lo scopo di incrementare la competizione sui prezzi, abbassare i costi e facilitare l'accesso da parte dei pazienti ai biologici con brevetto scaduto. Per essere autorizzato all'immissione in commercio, un biosimilare deve dimostrare un'elevata similarità con il farmaco biologico di riferimento: "nessuna differenza deve essere riscontrata in termini di sicurezza, purezza e potenza". La similarità tra due farmaci biologici è valutata mediante studi clinici che confrontano aspetti farmacocinetici, farmacodinamici, di immunogenicità, di sicurezza e, se necessario, di efficacia. Il monitoraggio post-marketing dei farmaci biologici è svolto dalle aziende produttrici e dalle Agenzie Regolatorie mediante metodi di sorveglianza attiva e passiva (Sistema di Segnalazione Spontanea). Negli Stati Uniti (US), le segnalazioni di eventi avversi (EA) effettuate da operatori sanitari e pazienti sono raccolte all'interno del database FDA AE Reporting System (FAERS). I metodi di sorveglianza attiva sfruttano, invece, i dati provenienti da database di prescrizione sanitari. Lovenox® (enoxaparina) della Sanofi è una eparina a basso peso-molecolare approvata negli US nel 1993. Nell'Orange Book della Food and Drug Administration (FDA) sono presenti tre biosimilari del Lovenox®, appartenenti alle case farmaceutiche Sandoz (23 luglio 2010), Amphastar Pharmaceuticals (19 settembre 2011) e Teva (23 giugno 2014).

Al fine di valutare la capacità e l'efficienza dei sistemi di sorveglianza attiva e passiva nel monitorare il profilo di sicurezza di un farmaco biologico *brand* e dei suoi biosimilari è stata condotta un'analisi retrospettiva sugli eventi avversi correlati ai farmaci contenenti enoxaparina.

Tale analisi retrospettiva si è basata su dati sanitari ed ha coinvolto tutti i pazienti che hanno ricevuto una nuova prescrizione di enoxaparina dal 01 gennaio 2009 al 30 giugno 2012. L'obiettivo primario è stato confrontare la capacità dei database di prescrizione sanitari e del sistema di segnalazione spontanea di monitorare l'incidenza di potenziali EA correlati all'enoxaparina. Obiettivo secondario è stato confrontare l'attribuzione di tutti gli EA all'enoxaparina riportati nel database FAERS. Dall'analisi dei database di prescrizione sanitari, le prescrizioni di enoxaparina e l'evento avverso trombocitopenia sono stati identificati mediante l'uso rispettivamente del *National Drug Codes* (NDC) e del codice di diagnosi dell'*International Classification of diseases, Ninth Revision* (ICD-9). Sono stati inclusi nell'analisi 219.000 pazienti con età \geq di 18 anni, che hanno iniziato la terapia con enoxaparina nel periodo compreso tra il 01 gennaio 2009 e il 30 giugno 2012 e che non avevano assunto enoxaparina per almeno 12 mesi antecedenti alla data *index* (data di prima prescrizione). I pazienti sono stati identificati nei 365 giorni prima e nei 179 giorni dopo la data *index*. I pazienti selezionati sono stati suddivisi in due coorti in base alla loro prima prescrizione, con 125.000 assuntori di enoxaparina *brand* e 94.000 dei biosimilari. Le principali indicazioni d'uso sono state: profilassi chirurgica, trombosi venosa profonda, embolia polmonare, sindrome coronarica acuta e angina instabile. Sono state incluse, inoltre, nella popolazione in studio le donne in gravidanza, che hanno presentato come principale indicazione d'uso prevenzione dell'aborto spontaneo. I database sanitari usati nello studio sono stati: *Truven Health Analytics MarketScan Commercial Claims and Encounters database* e *Medicare Supplemental and Coordination of Benefits database*. Gli *outcomes* di sicurezza sono stati: incidenza di trombocitopenia e di altri potenziali EA. La trombocitopenia è stata valutata usando due definizioni: la prima è stata la trombocitopenia grave indotta da eparina (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) (ICD-9-CM codice di diagnosi: 289,84) e la seconda comprendeva tutte le altre definizioni (ICD-9-CM codice di diagnosi: 287,30, 287,39, 287,40, 287,49, 287,5 e 289,84). Altri EA valutati sono stati: anemia, diarrea, edema, aumento sierico delle aminotransferasi, febbre, emorragie e nausea. Le caratteristiche cliniche e demografiche valutate sono state: età, sesso, regione geografica, piano sanitario, comorbilità, presenza di condizioni cliniche che nel *post-index* rappresentano EA (es. trombocitopenia), uso di altri farmaci anticoagulanti o antiaggreganti e risultati dell'esame emocromocitometrico. Dall'analisi, invece, delle segnalazioni spontanee del database FAERS, le segnalazioni di EA sono state analizzate trimestralmente in base al farmaco sospetto, se Levonox® o biosimilare,

e all'azienda segnalatrice. Il periodo di analisi scelto comprendeva 30 mesi prima della data di scadenza del brevetto (*loss of exclusivity* - LOE) nel terzo trimestre del 2010 fino a dopo il LOE nel terzo trimestre 2012. Analisi separate sono state previste per le segnalazioni con *preferred term* secondo il *Medical Dictionary for Regulatory Activities* contenente le parole chiavi "trombocitopenia" e "piastrine". Le segnalazioni di EA riferite ai farmaci biosimilari sono state attribuite ad una azienda produttrice solo se questa era espressamente specificata nella scheda di segnalazione. Nel caso in cui tale informazione non era specificata, ma lo era l'informazione sull'azienda segnalatrice, è stata quest'ultima a essere identificata come produttrice del biosimilare. Le segnalazioni, invece, riguardanti biosimilari segnalate da operatori sanitari o pazienti direttamente alla FDA e prive, quindi, di informazioni sull'azienda segnalatrice sono state definite come non identificabili. È stato calcolato, inoltre, il volume di prescrizione per ogni trimestre d'analisi mediante IMS (*Health National Sales Perspectives and National Prescription Audit databases*; Danbury, CT, USA), con lo scopo di normalizzare la percentuale di EA per ogni enoxaparina. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti e gli *outcomes* dello studio sono stati confrontati mediante l'applicazione del *Chi-square test*; le variabili numeriche sono state confrontate invece con il *t-test*. Risultati con valori di *p* value < 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Un totale di 379.338 pazienti presentava 1 o più prescrizioni all'enoxaparina nel periodo considerato. Di questi 218.566 hanno assunto Levenox® (n=124.893) o biosimilare (n=93.673). Le caratteristiche demografiche e cliniche sono risultate equivalenti tra le due coorti prima della somministrazione dell'enoxaparina, sebbene i pazienti trattati con il biosimilare hanno presentato una più alta prevalenza di comorbidità nel periodo *pre-index*. Un terzo dei pazienti ha ricevuto enoxaparina per profilassi chirurgica e il 20% per il trattamento della trombosi venosa profonda, embolia polmonare, sindrome coronarica acuta o angina instabile. La dose e la durata della terapia erano confrontabili nei pazienti trattati con farmaco *brand* o biosimilare. In particolare, la durata media della terapia dei pazienti trattati con enoxaparina biosimilare è stata leggermente più alta (10,7 giorni vs 10,4 giorni; *p*<0,001). Nonostante queste differenze fossero statisticamente significative, non sono di rilevanza clinica. Inoltre, sono stati esclusi dallo studio 156 pazienti che, probabilmente a causa di un errore di codifica, hanno assunto alla data *index* sia il farmaco *brand* che il biosimilare. Il 2% circa dei pazienti aveva una diagnosi di trombocitopenia prima della somministrazione dell'enoxaparina.

Dall'analisi del *MarketScan* e del *Medicare database* è emerso che, dal 01/07/2010 al 31/12/2012, il numero di assuntori di enoxaparina si è mantenuto pressappoco costante, oscillando da 31.117 a 40.561. Dopo l'approvazione del biosimilare, nel terzo trimestre 2010, il 66% dei pazienti ha continuato il trattamento con il *brand* mentre il 26% con il biosimilare. Successivamente le prescrizioni di enoxaparina *brand* si sono ridotte fino a raggiungere nel 4° trimestre 2012 una quota del solo 5%. Entro i 180 giorni di *follow up* 2.928 pazienti (1,3%) hanno presentato diagnosi di trombocitopenia (1,2% utilizzatori del *brand* e 1,5% utilizzatori del biosimilare; *p*< 0,0001). La diagnosi di trombocitopenia è stata effettuata in media dopo 58,4 giorni dalla data *index* per gli assuntori di enoxaparina *brand* (SD 54,6 giorni) e 62,6 giorni per gli assuntori del biosimilare (SD 55 giorni; *p*<0,0001). Un piccolo numero di pazienti ha presentato diagnosi di HIT (utilizzatori di enoxaparina *brand*, n=47; utilizzatori del biosimilare, n=31) con un lieve aumento dell'incidenza negli assuntori del farmaco *brand* (0,04% vs 0,02%). Altri potenziali eventi avversi sono stati: anemia (13,8% assuntori di *brand* vs 14,8% assuntori di biosimilare) e emorragie (10,6% per entrambi i gruppi). In media questi EA sono insorti dai 48,5 ai 53,2 giorni dalla data *index*. Il volume di prescrizione dell'enoxaparina *brand* si è ridotto in media del 50,3% dopo la scadenza del brevetto, nel terzo trimestre del 2010. Il volume totale di prescrizioni di Lovenox® si è mantenuto in media intorno al 56,5%. Tra i biosimilari quello prodotto da Sandoz è stato associato al maggior numero di vendite (39,5%). Dall'analisi degli EA segnalati nel *database* FAERS prima e dopo il terzo trimestre 2010, utilizzando come criterio di ricerca il nome commerciale e l'azienda segnalatrice (Sanofi vs produttori di biosimilare), è emerso un totale di 1.283 segnalazioni di EA, dei quali 125 erano di trombocitopenia. Il totale delle segnalazioni di EA che ha riportato come farmaco sospetto Lovenox® o il biosimilare, per ognuno dei trimestri, è stato normalizzato per milioni di unità vendute nello stesso trimestre. Prima del LOE il numero di segnalazioni di EA riferite a Sanofi era di 1,5-3,5/1 milione di unità vendute, mentre dopo il LOE si è incrementato a 2,5-5,3/1 milione di unità vendute. Tutte le segnalazioni effettuate

prima del LOE nel quale non era possibile identificare il segnalatore sono state attribuite per logica alla Sanofi (unica azienda produttrice). Dopo la LOE una quota che oscillava dal 14 al 34% delle segnalazioni aveva un segnalatore non identificabile. Le segnalazioni di trombocitopenia hanno rappresentato circa il 10% delle segnalazioni totali, con una media di 0,31 eventi per ogni milione di unità vendute. Il numero di segnalazioni di trombocitopenia associate a Lovenox[®] si è mantenuto stabile prima e dopo il LOE a 0,2/milioni di unità vendute. Solo un caso di trombocitopenia è stato attribuito ad un biosimilare (0,01/1 milione di unità vendute).

In conclusione, tale studio dimostra come i dati della sola segnalazione spontanea non siano sufficienti per valutare potenziali segnali di sicurezza prodotto-specifici, soprattutto per quei farmaci prodotti da più Aziende, come nel caso dei biosimilari.

In tale studio, le segnalazioni di EA per l'enoxaparina rimangono costanti, per ogni trimestre, prima e dopo il LOE. Inoltre, nonostante l'immissione in commercio dei biosimilari dell'enoxaparina, il numero di segnalazioni di EA riferite a Lovenox[®] è risultato costante. Al contrario, i biosimilari, nonostante abbiano acquisito una buona fetta di mercato (43%), non hanno presentato un aumento del numero di segnalazioni, per specifico produttore, proporzionale all'aumento del numero di vendite. A tal riguardo, infatti, le segnalazioni di EA riferite ai biosimilari delle aziende Sandoz e Amphastar sono risultate solo del 5-10%. Questo dato lascia presupporre che laddove un biosimilare dell'enoxaparina avesse un elevato rischio di HIT rispetto agli altri farmaci contenenti enoxaparina, sarebbe particolarmente difficile rilevare tale segnale di sicurezza basandosi solo sui dati della segnalazione spontanea, che potrebbero risultare inadeguati o determinare ritardi nell'identificazione del suddetto segnale.

Parole chiave: enoxaparina, vigilanza attiva, vigilanza passiva, biosimilare.

Conflitti di interesse: Lo studio è stato supportato da Amgen. Gli autori hanno ricevuto onorari da alcune aziende farmaceutiche (Amgen, Hospira, Pfizer).

Riferimento bibliografico: Grampp G et al. Active and passive surveillance of enoxaparin generics: a case study relevant to biosimilars. Expert Opinion. Published on 2014.

Latanoprost per il glaucoma ad angolo aperto (UKGTS): uno studio clinico multicentrico randomizzato controllato con placebo

A cura del Prof. Andrea Tarozzi

Il glaucoma ad angolo aperto è una neuropatia ottica progressiva e cronica che causa inizialmente un restringimento del campo visivo e successivamente una perdita della visione. Due importanti fattori di rischio sono l'età e gli elevati livelli di pressione intraoculare.

Nonostante l'attuale terapia farmacologica prevede l'impiego di farmaci specifici per ridurre la pressione intraoculare e rallentare la progressiva perdita della vista nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto, non sono stati eseguiti studi clinici controllati con placebo per valutare la reale efficacia, in termini di conservazione della vista, di questi farmaci. In particolare, una recente revisione sistematica Cochrane di terapie per il glaucoma ad angolo aperto mostra che l'impiego di farmaci di prima scelta, come gli analoghi delle prostaglandine, non ha effetti protettivi sulla perdita di visione.

Lo Studio del Trattamento del Glaucoma del Regno Unito (UKGTS) è il primo studio clinico controllato con placebo che valuta se l'approccio farmacologico di diminuire la pressione intraoculare preserva la visione. Generalmente, i periodi di osservazione per le prove di conservazione del campo visivo in pazienti con glaucoma ad angolo aperto sono stati eseguiti nell'arco di 5 anni o più. La durata lunga della sperimentazione ha lo svantaggio di rallentare la valutazione di nuovi interventi farmacologici per prevenire la perdita di visione, di aumentare i costi di sviluppo di nuovi farmaci e di ridurre, quindi, la disponibilità di nuove terapie farmacologiche per i pazienti con glaucoma ad angolo aperto. In questo contesto, lo studio

UKGTS ha previsto, anche, nuovi approcci clinici di misurazione dei risultati per accorciare il periodo di osservazione dello studio, come test ripetuti durante le visite (*clustering*) all'inizio e alla fine del periodo di osservazione, e analisi di immagini dello strato delle fibre nervose retiniche e della testa del nervo ottico. Entrambi le misurazioni contribuiscono ad aumentare la precisione della stima di velocità di cambiamento del campo visivo.

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare gli effetti del latanoprost, un analogo delle prostaglandine, sulla conservazione del campo visivo in soggetti con glaucoma ad angolo aperto attraverso uno studio clinico di durata relativamente breve.

Lo studio UKGT ha previsto una randomizzazione in triplo cieco controllato con placebo e ha arruolato soggetti con una nuova diagnosi di glaucoma ad angolo aperto in dieci centri ospedalieri del Regno Unito. I soggetti sono stati randomizzati (1:1) con uno schema di randomizzazione disponibile sul sito web del centro di riferimento per ricevere un collirio di latanoprost al 0.005% (gruppo di intervento) o di placebo (gruppo di controllo). Le gocce di collirio sono state somministrate da bottiglie identiche, una volta al giorno, in entrambi gli occhi.

L'*outcome* primario era il tempo necessario per registrare un peggioramento del campo visivo entro 24 mesi. Le analisi sono state effettuate in tutti gli soggetti con i dati di follow-up. Il Comitato di Monitoraggio dei Dati e della Sicurezza raccomandava l'arresto dello studio il 6 gennaio 2011 (ultima visita del paziente, luglio 2011), dopo una analisi ad interim, e suggeriva un outcome primario che valutava solo il peggioramento del campo visivo dei soggetti in studio entro 24 mesi. Ulteriori *endpoints* sono stati la pressione intraoculare superiore a 35 mm Hg in due momenti successivi (*endpoint* di sicurezza) e la riduzione della acuità visiva inferiore a 6/18 (*endpoint* di cambiamento visione non glaucomatosa). Gli *outcomes* secondari includevano la velocità di deterioramento del campo visivo, le analisi di immagini dello strato delle fibre nervose retiniche e della testa del nervo ottico, e punteggi da questionari di misure di *outcomes* correlati al paziente a 24 mesi, o al momento di un *endpoint* di prova.

Nel periodo tra il 1 dicembre 2006 e il 16 marzo 2010 sono stati arruolati 516 soggetti. La pressione intraoculare basale media era di 19,6 mm Hg (SD 4,6) e 20,1 mm Hg (SD 4,8) nel gruppo di soggetti trattati, rispettivamente, con latanoprost e placebo.

Durante il periodo di 24 mesi di osservazione la conservazione del campo visivo risultava essere significativamente più lunga nel gruppo di soggetti trattati con latanoprost rispetto al gruppo trattato con placebo: fattore di rischio aggiustato 0,44 (95% CI 0,28-0,69; $p=0,0003$). Dopo 24 mesi, la riduzione della pressione intraoculare media rispetto ai valori basali è stata di 4,0 mm Hg (SD 3,4) nel gruppo latanoprost e di 1,3 mm Hg (SD 3,6) nel gruppo placebo. All'ultima visita si registrava, inoltre, un cambiamento di acuità visiva (decimale) rispetto ai valori basali di 0,01 per gli occhi con una progressione di campo visivo e -0,02 per gli occhi senza progressione di campo visivo (test di Wilcoxon Rank Sum, $p=0,3$). La variazione dalla acuità visiva basale era di -0,01 e -0,02 nel gruppo, rispettivamente, placebo e latanoprost.

Durante lo studio sono stati segnalati 192 eventi avversi dei quali 99 nei soggetti di controllo e 93 nei soggetti del gruppo latanoprost. In particolare, 13 di 153 eventi avversi lievi e 1 di 21 eventi avversi moderati sono stati correlati ai farmaci in studio (4 nel gruppo placebo e 10 nel gruppo latanoprost). In ultimo, sono stati registrati 18 eventi avversi gravi (9 nel gruppo placebo e 9 nel gruppo latanoprost), nessuno attribuibile al farmaco in studio.

I risultati di questo studio clinico randomizzato e controllato con placebo mostrano la conservazione del campo visivo con l'applicazione topica di un farmaco che abbassa la pressione intraoculare in soggetti con glaucoma ad angolo aperto. Il disegno sperimentale dello studio ha dimostrato, inoltre, la capacità di registrare delle differenze significative di visione in un periodo di osservazione relativamente breve.

Lo studio UKGTS mostra alcune criticità come la elevata perdita (o incompleta) di follow-up, e la partecipazione di soggetti prevalentemente bianchi (circa il 90%), che entrambi possono

ridurre la generalizzazione di questi risultati sia nel Regno Unito sia in altri paesi. Inoltre, lo studio non ha considerato i soggetti con forme avanzate di glaucoma ad angolo aperto, valutando solo i soggetti con forme lievi o moderate di glaucoma. Sono necessari, quindi, studi clinici indirizzati a valutare l'effetto del trattamento farmacologico, anche, in relazione alla severità del glaucoma, all'età dei soggetti, ed altri fattori di rischio.

Conflitti d'interesse: gli autori dichiarano di avere ricevuto un finanziamento senza restrizioni di ricerca da Allergan e Pfizer, nonché strumenti in prestito da Carl Zeiss Meditec, Heidelberg Engineering and OptoVue.

Parole chiave: latanoprost, glaucoma ad angolo aperto, pressione intraoculare, conservazione del campo visivo.

Riferimenti bibliografici: Garway-Heath et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet. 2014 Dec 18. pii: S0140 6736(14)62111-5.

Effetti cardiovascolari degli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 nei pazienti diabetici: una meta-analisi

A cura del Dott. Luca Gallelli

Pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2) hanno una aumentata incidenza di eventi cardiovascolari che rappresentano una importante causa di morte.

In particolare, il DM si associa a un incremento del rischio di malattie micro e macrovascolari così come di insufficienza cardiaca. Malgrado la nota relazione tra DM e malattie cardiovascolari, non è stata dimostrata la riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con DM e con un buon controllo glicemico, ma al contrario è stato documentato un incremento della mortalità cardiovascolare in questo tipo di pazienti. Poiché alcuni farmaci ipoglicemizzanti hanno mostrato effetti avversi a livello cardiovascolare, le agenzie regolatorie hanno stabilito che è necessaria la valutazione della sicurezza cardiovascolare nella prima fase post-marketing.

Gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPPI-4), sono una nuova classe di farmaci ipoglicemizzanti utilizzati nei pazienti con DM2. Malgrado alcuni studi abbiano dimostrato che i DPPI-4 hanno un effetto positivo sul controllo glicemico e sulla riduzione degli end-points surrogati e sui parametri funzionali cardiovascolari, recenti studi hanno posto alcuni dubbi sulla loro efficacia nel ridurre gli eventi cardiovascolari e sulla loro sicurezza cardiovascolare.

Da queste premesse è stato condotto una meta-analisi per valutare la sicurezza cardiovascolare dei inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPPI-4).

In questa meta-analisi effettuata su trials clinici randomizzati gli autori hanno valutato l'effetto dei DPPI-4 nei confronti del placebo o di altri farmaci ipoglicemizzanti sulla morbilità e mortalità cardiovascolare in pazienti con DM.

Lo studio è stato effettuato su tutti gli articoli presenti nei database MEDLINE, Cochrane, ISIWeb of Science e su Scopus pubblicati fino ad Aprile 2013, combinando le seguenti parole "alogliptin" o "linagliptin" o "saxagliptin" o "sitagliptin" o "vildagliptin" and "randomized". Inoltre, nel database ClinicalTrial.gov sono stati ricercati i seguenti termini: "alogliptin", "linagliptin", "saxagliptin", "sitagliptin", e "vildagliptin".

Sono state inclusi nella meta-analisi gli studi con in seguenti parametri:

- Confronto tra DPPI e placebo o tra DPPI-4 ed altri ipoglicemizzanti
- Arruolamento: più di 200 pazienti
- Con il report di almeno 1 evento clinico tra tutte le cause di morte, morte cardiovascolare, infarto, stroke e insufficienza cardiaca.

All'inizio dello studio sono stati identificati 3426 articoli, 376 sono stati esclusi, e sono stati inclusi nella meta-analisi 94 trials con 85224 pazienti (follow-up mediano =29 settimane).

Rispetto al placebo, il trattamento a breve tempo (<29 settimane) o a lungo tempo (>29 settimane) con DPPI-4 non riduce il rischio di morte per tutte le cause e per causa cardiovascolare o per stroke.

Il trattamento con DPPI-4 ha ridotto il rischio di infarto miocardico a breve tempo (RR: 0,584; P = 0,028), ma non a lungo tempo. Inoltre, il trattamento con DPPI-4 per un lungo periodo di tempo si è correlato con un incremento del 15,8% della insufficienza cardiaca (RR: 1,158; p = 0,034).

Dai risultati dello studio, si evince che il trattamento con DPPI-4 non riduce la mortalità da tutte le cause e la mortalità cardiovascolare. Inoltre la riduzione dell'infarto miocardico osservato nel primo periodo di trattamento non persiste dopo le 29 settimane. Inoltre il trattamento con DPPI-4 per un periodo superiore alle 29 settimane si associa ad un incremento del rischio di insufficienza cardiaca.

Le limitazioni dello studio sono rappresentate da: tipo di analisi: basata su dati aggregati; tipo di studi inclusi: solo tre studi inclusi valutavano l'impatto dei DPPI-4 su eventi cardiovascolari o sulla mortalità; tempo del follow-up: troppo breve per valutare lo sviluppo di eventi avversi; outcomes: molti trials non valutano gli outcomes cardiovascolari, e la definizione degli outcomes non era sempre chiara o disponibile; risultati: è possibile che l'analisi dei dati possa essere stata influenzata dai trials con il più elevato numero di pazienti arruolati.

Parole chiave: Diabete mellito; DPPI-4; insufficienza cardiaca

Conflitto di interessi: Gli autori non sembrano avere conflitto di interessi.

Riferimenti bibliografici

Savarese et al., *Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in diabetic patients: A meta-analysis. Int J Cardiol. 2014 Dec 3;181C:239-244. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.12.017.*

Indicazioni di utilizzo dei vecchi e nuovi farmaci antiepilettici: risultati nel contesto della medicina generale nel Sud Italia dal 2005 al 2011

A cura del Dott. Andrea Ballerini

I farmaci antiepilettici sono tradizionalmente classificati come vecchi o nuovi in base al loro periodo di immissione in commercio se precedente o successivo al 1991. Anche se si presentano come una classe di farmaci molto eterogenea sia per meccanismo d'azione che per farmacologiche caratteristiche cinetiche, tendenzialmente il profilo di tollerabilità dei nuovi antiepilettici è superiore e presentano meno rischi di interazioni farmacologiche.

Sono stati condotti negli ultimi anni vari studi epidemiologici per valutare l'utilizzo dei farmaci antiepilettici nel contesto della medicina generale, che hanno mostrato un complessivo incremento di utilizzo. Sono però pochi gli studi che ne hanno valutato le indicazioni di utilizzo principali associate alle prescrizioni. Inoltre non tutti i farmaci antiepilettici presentano le stesse indicazioni ed in particolare tra i nuovi farmaci il lacosamide ed il pregabalin non sono indicati per trattare in monoterapia l'epilessia. Non è da sottovalutare l'utilizzo di queste molecole anche per indicazioni totalmente differenti quali disturbi psichiatrici ed altre condizioni neurologiche come il trattamento del dolore cronico neuropatico.

Per esempio il valproato ed il topiramato sono stati approvati per la profilassi dell'emicrania, il gabapentin ed il pregabalin per il dolore neuropatico, ed infine l'acido valproico, la carbamazepina e la lamotrigina per il trattamento del disturbo bipolare. L'utilizzo di questi composti per tutte queste indicazioni terapeutiche è rimborsato dal Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano. L'incremento dell'utilizzo del pregabalin e del gabapentin ha reso necessaria l'introduzione della Nota 4 per limitarne le condizioni di rimborso in disturbi non-epilettici solamente se associati ad evidenze scientifiche dimostrate. È di fondamentale importanza capire quali variabili siano predittive dell'utilizzo dei nuovi farmaci antiepilettici, considerando il loro costo e gli eventi avversi associati.

Lo studio in oggetto ha voluto valutare quali sono le caratteristiche delle prescrizioni dei

vecchi e nuovi antiepilettici dal 2005 al 2011 nel contesto dei medici di medicina generale del Sud Italia. Sono state inoltre valutate le caratteristiche dei pazienti trattati, considerando le variabili che possano influenzare la scelta del trattamento nella stessa popolazione.

I dati analizzati sono stati estratti dal database Arianna che comprende una popolazione di circa 400,000 individui seguiti nell'area di Caserta da 289 medici di medicina generale registrati. Tra le informazioni raccolte sono state incluse le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti, nonché le prescrizioni di farmaci rimborsati dal SSN e classificati secondo il sistema ATC (Anatomico Terapeutico Chimico). Tutti i farmaci prescritti sono stati connessi alla diagnosi medica a sua volta classificata secondo l'International Classification of Diseases 9th revision (ICD-9). Tutti i medici di medicina generale sono stati addestrati nelle tecniche di raccolta dati e nella gestione del software dedicato in modo da trasferire anonimamente le informazioni mensilmente nel database centrale, mantenendo una completezza e qualità dei dati validata già precedentemente in altri studi di utilizzo di farmaci. Lo studio è stato approvato dal comitato etico dell'Ospedale Universitario di Messina.

La popolazione studiata comprende tutti gli individui di età superiore a 15 anni che hanno ricevuto almeno una prescrizione di antiepilettico (ATC: N03*) e registrati dai 123 medici di medicina generale aventi gli standard di qualità richiesti nel periodo compreso tra il 2005 ed il 2011. L'analisi ha incluso i pazienti indipendentemente dal fatto che la prima prescrizione fosse stata fatta da uno specialista pubblico, privato o da un medico di medicina generale.

Gli antiepilettici di vecchia generazione erano il fenobarbital, l'etosuccimide, la fenitoina, il valproato, la carbamazepina, il clonazepam, il primidone, il barbexalone, la valpromide; mentre quelli di nuova generazione sono stati la lamotrigina, il levitiracetem, la tiagabina, il gabapentin, il topiramato, il felbamato, l'oxacarbazepina, il vigabatrin, il pregabalin, la lacosamide, il rufinamide lo zonisamide.

Tutti i farmaci elencati erano rimborsati completamente dal SSN con indicazioni cliniche approvate nel periodo di studio analizzato.

È stata calcolata la prevalenza annuale di utilizzo del trattamento con antiepilettici per ogni anno, considerata come rapporto tra numero di pazienti trattati con almeno una prescrizione di farmaco antiepilettico ed il numero di soggetti vivi e registrati nella lista dei medici di medicina generale nello stesso anno.

Per calcolare l'incidenza annuale dei nuovi utilizzatori (incidenza cumulativa) sono stati invece considerati i pazienti che hanno ricevuto la prima prescrizione durante l'anno di osservazione, senza nessuna prescrizione segnalata nei precedenti 365 giorni, rapportato con il numero di pazienti vivi e registrati. Sia la prevalenza che l'incidenza sono state espresse come il rapporto su 1,000 abitanti e con l'intervallo di confidenza (95% CI, confidence intervals).

Il test del Chi-quadro è stato usato per valutare la variazione della prevalenza ed incidenza mentre per il calcolo della significatività ($p < 0.05$) sono stati utilizzati rispettivamente il test del chi-quadro a due code per le variabili categoriche ed il t-test di Student per le variabili continue.

L'analisi di regressione logistica univariata ha valutato la possibile influenza dell'età, del sesso e di indicazioni di utilizzo nell'inizio della prescrizione della terapia. Anche caratteristiche dei medici di medicina generale quali l'età, il sesso, gli anni trascorsi dalla laurea e di lavoro nel SSN, nonché il numero totale di prescrizioni nel periodo di studio sono state considerate come potenziali fattori influenti sulla scelta dei farmaci antiepilettici utilizzati.

Inoltre tutti le variabili emerse come predittrici di utilizzo nel modello univariata sono state incluse in un modello di regressione logistica a multivariate (OR, odds ratio).

È stato il programma SPSS.20.0 (IBM Corp. SPSS Statistics) per tutte le analisi statistiche.

Nel periodo considerato hanno ricevuto almeno una prescrizione di farmaco antiepilettico 10,617 (6.3%) individui su un totale di 168,397 pazienti seguiti, dei quali 3,832 (36.1%) e 8,078 (76.1%) rispettivamente trattati con farmaci antiepilettici nuovi o vecchi.

Il 12.2% dei pazienti ha ricevuto una prescrizione con almeno un farmaco vecchio ed uno nuovo. Gli utilizzatori di farmaci antiepilettici nuovi erano più anziani (54.6 ± 16.7 anni vs. 50.0 ± 19.2) e di sesso femminile (59.0% [CI: 58.0-60.1] vs 50.8% [CI: 49.3-52.4]).

Tra gli utilizzatori dei nuovi farmaci antiepilettici solo 1,153 (14.3%; [CI: 13.5-15.0]) hanno ricevuto una prescrizione per disturbo epilettico rispetto a 5,648 (69.9% [CI: 68.9-70.9]) trattati per dolore non altrimenti specificato (NOS, non otherwise specified).

I farmaci antiepilettici vecchi sono stati utilizzati più per disturbi epilettici (44.8% [CI: 43.2-

46.4]) e dell'umore (39.0% [CI: 37.5-40.6]) e più raramente per il trattamento del dolore (10.7% [CI: 9.7-11.7]). Anche in questo caso era più comune un loro utilizzo per trattare il dolore nel sesso femminile (12.7% vs 8.7%, $p < 0.01$). La prevalenza di utilizzo è leggermente aumentata nel periodo di studio da 22.8/1,000 abitanti (CI: 22.0-23.6) a 25.6/1,000 abitanti. (CI: 24.8-26.4) con $p < 0.01$. Tra il 2005 ed il 2011 è aumentata la prevalenza di utilizzo sia dei nuovi che dei vecchi (in entrambi i casi $p < 0.01$) con uguale trend in entrambi i sessi, pur mostrando una leggera prevalenza di utilizzo dei vecchi negli uomini e dei nuovi nelle donne, anche se senza mostrare significatività statistica.

L'incidenza cumulativa di utilizzo degli antiepilettici è passata da 12.0 (CI: 11.4-12.6) per 1,000 abitanti nel 2005 a 9.8 (CI: 9.3-10.4) nel 2011 ($p < 0.01$). Mentre non sono stati notati cambi significativi di prescrizione dei vecchi farmaci [2005: 2.6 (CI: 2.3-2.9); 2011: 2.8 [(CI: 2.5-3.1)($p = 0.28$)], nel caso dei nuovi antiepilettici si è notato un picco dal 2005 al 2006 [9.4 (CI: 8.9-9.9) vs. 15.5 (CI: 14.8-16.1) $p < 0.01$], seguito da una caduta nel 2007 [5.0 (CI: 4.6-5.4) $p < 0.01$ 2006 vs. 2007]) con un progressivo aumento fino al 2011 [7.0 (CI: 6.6-7.5) $p < 0.01$ 2007 vs. 2011]. I più grandi cambiamenti di utilizzo sono stati connessi all'uso dei nuovi antiepilettici per il dolore neuropatico.

Per tutto il periodo di studio i farmaci più prescritti per l'epilessia sono stati il fenobarbital e l'acido valproico senza cambiamenti rilevanti. È aumentata invece la prescrizione di levitiracetam (da 0.4 a 2.3 per 1,000 abitanti), mentre è diminuita quella di carbamazepina ed oxacarbazepina (da 1.9 a 1.0, $p = 0.07$). Il dolore NOS e neuropatico è stato principalmente trattato con pregabalin e gabapentin con minore utilizzo di carbamazepina e topiramato.

I farmaci preferiti per il trattamento dei disturbi dell'umore sono stati l'acido valproico e la lamotrigina, ed entrambi hanno visto aumentare le loro prescrizioni rispettivamente da 6.8 a 10.4 e da 3.2 a 5.3 ogni 1,000 abitanti.

Nell'analisi univariata il sesso femminile ed un'età superiore a 45 anni erano associati all'utilizzo di farmaci antiepilettici nuovi, stesso dicasi per il trattamento di dolore NOS (OR 25.4; CI:22.2-29.2, $p < 0.01$), mentre la presenza dell'epilessia (OR 0.19; CI:0.17-0.22, $p < 0.01$) e di disturbi dell'umore (OR 0.15; CI:0.13-0.16, $p < 0.01$) erano più associati a farmaci di vecchia generazione. Tutti questi predittori di utilizzo sono stati confermati nell'analisi multivariata.

Le caratteristiche del medico di medicina generale non hanno influenzato significativamente il tipo di prescrizione nel periodo considerato.

I vecchi farmaci antiepilettici sono stati utilizzati principalmente per disturbi epilettici e dell'umore, mentre i nuovi farmaci sono stati usati preferibilmente per il dolore neuropatico. La scelta del farmaco è risultata influenzata dal sesso, dall'età e dall'indicazione d'utilizzo stabilita nella terapia. Anche l'anno di inizio della terapia ha avuto una componente fondamentale nella scelta del farmaco, in particolare si è notata una diminuzione drastica degli antiepilettici di nuova generazione nel 2007, probabilmente dovuta alla restrizione nei criteri di rimborso per il gabapentin ed il pregabalin.

Un precedente studio di Alacqua et al. aveva analizzato l'utilizzo di farmaci antiepilettici in Italia fino al 2005. Il seguente studio invece ha mostrato che il numero di utilizzatori di antiepilettici nuovi ha superato abbondantemente l'utilizzo dei vecchi (76.1% vs. 36.1% rispettivamente) specie negli anziani e nelle donne.

In Europa il gabapentin ed il pregabalin sono molto utilizzati per il trattamento del dolore neuropatico insieme alla duloxetina ed agli oppioidi. Inoltre le linee guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) indicano il pregabalin come trattamento di prima linea per il dolore neuropatico.

Nello studio si è notata una maggiore probabilità di iniziare un trattamento per il dolore con i nuovi antiepilettici, mentre in caso di epilessia e disturbi dell'umore la terapia è più frequentemente iniziata con farmaci antiepilettici vecchi.

La prevalenza e l'utilizzo dei farmaci antiepilettici è aumentato dal 2005 al 2011, in maniera graduale nel caso dei farmaci vecchi mentre i nuovi hanno mostrato un picco nel 2006 per poi cadere nel 2007 e ricrescere progressivamente fino al 2011. Il calo nel 2007 è probabilmente dovuto alla restrizione introdotta dei criteri di rimborso.

È stata anche confermata l'esistenza della "Italian anomaly" che vede un maggiore utilizzo del fenobarbital per le epilessie, nonostante il rischio di effetti avversi ed interazioni

farmacologiche specie negli anziani. Il fenobarbital viene comunemente utilizzato anche in Europa, mentre negli USA viene preferito l'utilizzo della fenitoina.

Si è notata una riduzione di prescrizioni di carbamazepina associata ad un graduale aumento del levetiracetam, probabilmente per l'indicazione comune (i.e. epilessia parziale) e la migliore tollerabilità del nuovo farmaco.

Tra i farmaci prescritti per il dolore sono stati utilizzati quasi esclusivamente il gabapentin ed il pregabalin perché favoriti della linee guida, ma hanno subito una riduzione repentina nel 2007 per l'introduzione della "Nota 4" che ha cambiato le indicazioni di prescrizione rimborsate dal SSN, per poi risalire gradualmente negli anni successivi. Il trend di diffusione di utilizzo del pregabalin si è mostrato inverso rispetto a quello del gabapentin anche perché commercializzati dallo stesso produttore e vista la scadenza del brevetto del gabapentin nel 2004.

È aumentato anche l'utilizzo dei farmaci antiepilettici per disturbi dell'umore, in particolare il valproato e la lamotrigina come stabilizzatori dell'umore. L'utilizzo della lamotrigina è in aumento visto il suo minore rischio teratogeno nelle donne in gravidanza, ma contrariamente al valproato non è indicata per le fasi maniacali acute del disturbo bipolare.

Tra i limiti del seguente studio va considerato che i dati seguivano le prescrizioni dei farmaci senza valutare il loro eventuale effettivo utilizzo da parte del paziente o se la diagnosi clinica fatta dal medico fosse accurata. Per questo motivo non sono stati considerati sottotipi di epilessie. Le analisi non hanno permesso una precisa definizione di trattamento temporale con multipli farmaci e di differenziare terapie Add-On da cambiamenti di trattamento con passaggio ad un differente farmaco antiepilettico.

La coorte considerata inoltre potrebbe non essere sovrapponibile a quelle estese della popolazione italiana, pur essendo i dati osservati di prescrizione consistenti con altre valutazioni. I risultati non sono però estendibili alla casistica pediatrica (<15 anni), agli anziani in case di cura o a pazienti ospedalizzati.

Un'analisi di sensitività non ha mostrato significative differenze di prescrizione tra i medici di medicina generale considerati ed altri non coinvolti nel gruppo analizzato.

In conclusione si può sottolineare come i farmaci antiepilettici nuovi siano utilizzati principalmente per il dolore neuropatico, mentre i vecchi per l'epilessia ed i disturbi dell'umore. Il farmaco più prescritto per l'epilessia è risultato ancora il fenobarbital anche se non è raccomandato come terapia in prima linea dalle linee guida internazionali recentemente pubblicate.

Parole chiave: Farmaci antiepilettici, indicazioni di utilizzo, prescrizioni, medicina generale.

Conflitto di interessi: Gli autori non hanno segnalato conflitti di interessi.

Riferimenti bibliografici

D. Italiano et al. Indications of newer and older antiepileptic drug use: findings from a southern Italian general practice setting from 2005-2011. *Br J Clin Pharmacol.* 2014 Dec 31. doi: 10.1111/bcp.12577. [Epub ahead of print].

Studi di monitoraggio di eventi in coorti specialistiche (Specialist Cohort Event Monitoring Studies – SCEM) - un nuovo metodo per la gestione del rischio in farmacovigilanza

A cura del Prof. Domenico Motola

L'importanza delle attività e degli interventi in materia di farmacovigilanza, programmati per identificare, prevenire e minimizzare i rischi correlati ai medicinali, sono aumentate considerevolmente con l'evoluzione della legislazione europea sulla farmacovigilanza in particolare per quanto concerne l'obbligo per ogni nuovo farmaco di prevedere un piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*) come parte integrante del processo di approvazione e di autorizzazione all'immissione in commercio. Queste nuove attività efficienti e innovative, volte soprattutto a conoscere i rischi derivanti dall'uso dei farmaci nel mondo reale, vanno oltre la classica segnalazione spontanea delle sospette reazioni avverse da farmaci e sono identificate con i cosiddetti studi di sicurezza post marketing o PASS. Mentre nel campo

della medicina territoriale (*primary care*) esistono numerose risorse per soddisfare le esigenze degli studi PASS, c'è la necessità di individuare dei metodi di studio per ottenere informazioni sistematiche sui profili di sicurezza e sulle modalità di utilizzo dei nuovi farmaci il cui uso è iniziato in ambito ospedaliero (*secondary care*) da parte di un medico specialista. Questo è il fine del nuovo metodo SCEM che consente a una coorte di pazienti a cui venga prescritto un nuovo farmaco di essere tenuta sotto monitoraggio. Il metodo consente anche il contemporaneo monitoraggio di una coorte di controllo a cui sia stata prescritta la terapia di riferimento.

L'obiettivo di questo studio è quello di presentare e discutere il disegno, il rationale e le caratteristiche del metodo SCEM per individuare possibili bias e future applicazioni.

Gli studi SCEM si basano sulla metodologia degli studi osservazionali. SI tratta quindi di studi non interventistici dato che non si interferisce con le decisioni cliniche alla base della prescrizione di un farmaco. Vengono raccolti i dati dei pazienti per i quali il nuovo farmaco viene considerato il più appropriato in ospedale, così come nella pratica clinica quotidiana. Tutti gli specialisti che possono prescrivere il farmaco, e quindi tutti i pazienti ai cui dati accedono questi specialisti, possono essere inclusi nello studio. Vengono così raccolti dati esistenti omogenei (di tipo clinico e non) per valutare esiti specifici per una data popolazione caratterizzata da una particolare malattia o esposizione. Un aspetto importante di questi studi è rappresentato dal fatto che la popolazione arruolata è molto più complessa rispetto alla popolazione generale trattata in medicina generale in termini di patologia, comorbidità e di trattamenti concomitanti. Anche il metodo di raccolta dei dati consente una più precisa definizione di esposizione grazie alla possibilità di utilizzare i reali dati di trattamento desunti dai record ospedalieri legati alla diagnosi della condizione clinica che ha portato alla prescrizione del farmaco. Quest'ultimo aspetto mitiga molto il cosiddetto "*immortal time bias*". Questo tipo di bias può intervenire quando l'intervallo di tempo tra l'arruolamento della coorte e la data di prima esposizione (ad esempio a un farmaco), durante il quale un dato evento non si manifesta, è erroneamente classificato o semplicemente escluso e non considerato nell'analisi¹. Gli studi SCEM vengono condotti in accordo a linee guida nazionali e internazionali e secondo le buone pratiche in farmacoepidemiologia. I pazienti vengono adeguatamente informati e devono dare il proprio consenso. Tutti i protocolli vengono valutati dal *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dell'EMA.

End-point

La prima fase dello studio SCEM consiste nel raccogliere informazioni demografiche e professionali sugli specialisti. Le informazioni sulle caratteristiche di base e sull'esposizione vengono raccolte all'inizio dell'osservazione (data indice) da un questionario iniziale mentre i dati sugli esiti e su modifiche di esposizioni si raccolgono alle successive osservazioni. I dati vengono esaminati per gli eventi di interesse, predefiniti negli obiettivi della ricerca, e possono includere rischi noti, non noti o potenziali. Tutti gli eventi di interesse medico vengono registrati e, se necessario, sottoposti a ulteriori approfondimenti. L'osservazione dura fino al raggiungimento dell'obiettivo dello studio. Gli studi SCEM per la natura longitudinale dei dati, consentono anche l'individuazione di segnali di sicurezza dei nuovi farmaci. Si dispone sia del numeratore (il numero di segnalazioni di un dato evento) ma anche del denominatore in termini di numero di pazienti trattati o anche di pazienti-settimane di esposizione. Viene così stabilita l'incidenza grezza (rischio) o eventi incidenti per settimana o ID (*incidence density rates* o tassi) di eventi incidenti, espressi generalmente in eventi per 1000 pazienti-settimane di trattamento (o di osservazione) e si fornisce una stima della frequenza reale di un dato evento segnalato. Si tratta di metodi descrittivi in cui si può osservare una maggiore disproporzionalità di un dato evento rispetto a quanto atteso sulla base dei dati degli studi clinici o della scheda tecnica di un farmaco.

Risultati

Alcuni studi SCEM sono già in corso di realizzazione, come ad esempio gli studi osservazionali sulla sicurezza di seroquel, asenapina e rivaroxaban. In questi studi generalmente è previsto un gruppo di controllo trattato con la terapia standard, oppure si può seguire un solo gruppo di pazienti a seconda dell'obiettivo dello studio. Questa tipologia di studio è stata ideata per

rispondere a ben precise ipotesi di ricerca, come ad esempio modalità di utilizzo del farmaco nella pratica clinica reale, valutazione di particolari sottogruppi di pazienti, aderenza alle raccomandazioni prescrittive o alle linee-guida, sorveglianza di specifici eventi, compresi quelli considerati di particolare interesse dalle agenzie regolatorie.

Discussione

Un aspetto chiave degli studi SCEM rispetto ad altre tipologie di studi di sicurezza post-marketing è rappresentato dall'obiettivo di ottenere una coorte di pazienti esposti al trattamento in ambito ospedaliero nella fase precoce di commercializzazione di un nuovo farmaco. Come per gli altri studi osservazionali, resta la possibilità che altri bias possano minare la validità esterna dei risultati di studi SCEM. I limiti principali possono essere rappresentati da bias di selezione del campione, perdita di sottogruppi di pazienti ad alto rischio durante il follow-up, errata classificazione e sottosegnalazione. Tra i vantaggi di questi studi, si ricorda la possibilità di valutare usi off-label, identificare gruppi a rischio, informazioni molto accurate garantite dagli specialisti. Gli studi SCEM rappresentano una nuova direzione nella sorveglianza post-marketing dei nuovi farmaci nella reale pratica clinica. Questi studi cercano di ovviare ai limiti propri degli studi di sicurezza post-marketing eseguiti in medicina generale (*primary care*).

Conclusioni

Gli studi SCEM associano i vantaggi del monitoraggio generale della sicurezza dei farmaci (profilo di sicurezza complessivo e identificazione di eventi inattesi) con quelli di studi di sicurezza più mirati che prendono in considerazione specifici eventi (per meglio caratterizzare rischi noti e parzialmente noti dei farmaci). Un aspetto chiave è rappresentato dal coinvolgimento di coorti di pazienti in ambito ospedaliero. Tali studi consentono inoltre di valutare contemporaneamente altri obiettivi come ad esempio definire e valutare le modalità di cura attuali di una patologia, valutare l'aderenza ai trattamenti e monitorare gli usi off-label. Si auspica che tale tipologia di studi venga adottata anche a livello internazionale. In definitiva, gli studi SCEM devono essere considerati uno strumento prezioso quando si programma un piano di gestione del rischio per la valutazione della sicurezza dei nuovi farmaci.

Parole chiave

SCEM, PASS, farmacovigilance.

Conflitti d'interesse

Gli autori dichiarano che la struttura di appartenenza (Drug Safety Research Unit, DSRU) è un ente caritatevole indipendente che riceve anche libere donazioni da parte di case farmaceutiche che non partecipano alla conduzione di studi promossi dalla DSRU. Saad AW Shakir ha ricevuto contributi per conferenze dalla Lilly ed è un consulente per la Sanofy.

Riferimenti bibliografici

Deborah Layton and Saad AW Shakir. Specialist Cohort Event Monitoring Studies: a new study method for risk management in pharmacovigilance. Drug safety 2015 doi 10.1007/s40264-014-0260-x.

Note

¹Per un approfondimento sull'immortal time bias si suggerisce la consultazione della presentazione del Dr. Mirko Di Martino dal titolo "I time related bias in farmacoepidemiologia"

- Dispositivi Medici in Evidenza -

Possibilità di utilizzo di scaffold vascolari biorassorbibili a rilascio di everolimus in pazienti con occlusione cronica totale

A cura della Dott.ssa Eleonora Veglia

In accordo con le più recenti linee guida sulla rivascolarizzazione del miocardio, trattare una occlusione cronica totale (CTO) di una arteria coronarica con intervento coronarico percutaneo

(PCI) è ragionevole se il paziente presenta sintomi clinici, se la lesione è adatta al posizionamento di uno *stent* e se l'operatore possiede una adeguata esperienza. Grazie all'ulteriore miglioramento dell'attrezzatura esistente, il tasso di successo per le procedure di CTO è aumentato, mentre è parallelamente diminuito il tasso di complicanze. Rispetto agli *stent* di metallo non rivestiti, l'utilizzo di *stent* a rilascio di farmaco negli interventi PCI per CTO comporta una riduzione significativa di eventi coronarici acuti maggiori, del tasso di rivascolarizzazione totale e un diminuito tasso di *restenosi* intra-*stent*. Alcune limitazioni, come la trombosi tardiva dello *stent* e reazioni infiammatorie locali, ancora persistono.

I nuovi *scaffold* vascolari bioassorbibili (BVS), che scompaiono in circa due anni, sono potenzialmente in grado di limitare questi difetti, nonché di garantire diversi benefici tra cui il ripristino della vasomotilità fisiologica, il rimodellamento vascolare e l'allargamento tardivo del lume.

È ancora da dimostrare se a questi benefici teorici corrispondano anche *outcome* clinici migliori; in ogni caso, non solo è già stato dimostrato che questo nuovo approccio è sicuro in pazienti con patologie arterio-coronariche stabili, ma i risultati attuali sono positivi anche per quanto riguarda gli *outcome* a medio termine. A parte questi dati, c'è una mancanza generale di esperienza in altri contesti clinici e con lesioni coronariche complesse.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare la praticabilità degli interventi coronarici percutanei (PCI) con impianto di *scaffold* vascolari bioassorbibili in pazienti con occlusione cronica totale.

Tra ottobre 2012 e dicembre 2013, sono stati arruolati 23 pazienti con occlusione cronica totale dell'arteria coronarica, trattati con BVS a rilascio di everolimus (ABSORB™, Abbott Vascular, USA); sono stati esclusi i pazienti con una procedura fallita di CTO e quelli trattati con *stent* tradizionali a rilascio di farmaco.

La definizione di CTO si è basata sulla storia clinica del paziente, angiogramma e sulla presenza di calcificazioni che aumentano con il tempo di occlusione. La valutazione basale del paziente comprendeva storia clinica, ECG, esami del sangue, ecocardiografia transtoracica, MRI cardiaca e/o CT. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 30 giorni e, se possibile, 6 mesi dopo la procedura, con visite e colloqui telefonici; inoltre, un controllo angiografico non era obbligatorio ma lasciato alla discrezione del medico. Lo scopo di questo studio era quello di valutare la sicurezza e la possibilità di utilizzo di BVS in pazienti con lesioni CTO perciò i parametri valutati sono stati: il successo della procedura, definito come posizionamento dello *scaffold* sulla lesione *target* con una stenosi residua $\leq 30\%$. Tra gli eventi avversi maggiori rientravano morte cardiaca, infarto del miocardio e rivascolarizzazione chirurgica della lesione *target*. Il fallimento del vaso *target* (TVF) comprendeva morte cardiaca, infarto del vaso *target* e rivascolarizzazione chirurgica della lesione *target*.

Nello studio sono stati coinvolti 19 maschi e 4 femmine con un'età media di $60,4 \pm 9,0$; in tutti i pazienti è stato utilizzato un approccio transfemorale con catetere 7F, mentre in 2 pazienti la procedura è stata ripetuta a causa del fallimento della prima. Lo score Theman J è risultato di $1,7 \pm 1,0$, la lunghezza della lesione media era di $21,6 \pm 10,4$ e sono stati utilizzati *scaffold* $2,8 \pm 1,0$ per CTO (minimo un BVS e al massimo 5) con una lunghezza totale media di $64,8 \pm 24,1$ mm (minimo 28 mm, massimo 104 mm). La valutazione del flusso TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) in tutti i casi si è attestata a 3. Per la ricanalizzazione sono state utilizzate le seguenti tecniche: tecnica a singolo filo nel 17,4% (4/23), a doppio filo nel 52,2% (12/23), dissezione e *tracking* della subintima nel 30,4% (7/23). Inoltre, sono stati applicati l'*imaging* intravascolare nel 60,9% (14/23), la tomografia a coerenza ottica nel 26,1% (6/23) e ultrasuoni ultravascolari nel 34,8% (8/23).

Il tempo medio per procedura è stato di 70 min (54-84,5), il volume di contrasto medio $213,5 \pm 94,2$ ml e il tempo medio di fluoroscopia 19,1 min (13,1-30,0). Non si sono registrate dissezioni correlate allo *scaffold* o qualsiasi altra complicazione intra-procedurale. A tutti i pazienti è stata somministrata una terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel (59,1%) oppure ticagrelor (18,2%) o prasugrel (27,3%) in caso di precedente PCI per sindrome coronarica acuta nei 12 mesi precedenti. Il tempo medio di ricovero è stato di 2 giorni (1-3).

La durata media del *follow-up* è stata 108 giorni (79,5-214,5); in questo periodo un episodio di trombosi dello *scaffold* è stato osservato 4 giorni dopo la procedura, molto probabilmente a

causa della mancata *compliance* alla terapia antiaggregante. Tredici (59,1%) pazienti sono stati sottoposti ad angiografia coronarica elettiva, durante la quale sono stati effettuati 6 interventi PCI programmati per pregresse stenosi dei vasi. Non sono stati riscontrati segni di TVF, TLF o TVR; inoltre, non sono stati registrati decessi o altri eventi cardiaci avversi maggiori.

Gli interventi di PCI per occlusione cronica totale sono associati con un aumentato tasso di sopravvivenza e una diminuita incidenza di impianto di *bypass* dell'arteria coronarica, mentre le CTO non trattate sono associate con un tasso di mortalità maggiore. I risultati delle procedure per CTO sono migliorati in maniera significativa per quanto riguarda il successo della procedura, tasso di complicazioni e qualità della vita rispetto ai sintomi clinici; il tasso di successo, per esempio, in questo studio si è attestato al 71,8%, valore ampiamente accettabile se paragonato ai precedenti risultati ottenuto da altre valutazioni su procedure per occlusione cronica totale.

In conclusione, i risultati di questo piccolo studio osservazionale suggeriscono che l'impianto di scaffold vascolari bioriassorbibili a rilascio di everolimus in pazienti con occlusione cronica totale dell'arteria coronarica può essere attuato in casi selezionati con un ragionevole successo procedurale e di outcome clinici a breve termine.

Resta, comunque, necessario ampliare lo studio con risultati a lungo termine nonché confermare i risultati ottenuti in trial su larga scala, multicentrico e randomizzato.

Parole chiave: *stent* bioriassorbibile, occlusione cronica totale, intervento percutaneo

Conflitto d'interesse: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse, nonostante alcuni abbiano ricevuto un onorario da parte della Abbott Vascular per aver tenuto interventi a conferenze

Riferimento bibliografico

Wiebe J. et al., Feasibility of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with chronic total occlusion. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 20;179:90-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.032.

Stent di nuova generazione Co-Cr a rilascio di Zotarolimus vs stent a rilascio di Everolimus in pazienti diabetici: risultati a due anni

A cura del Dott. Dario Botti

I pazienti diabetici hanno spesso comorbidità di tipo cardiovascolare che agiscono in sinergia causando un'estesa e complessa sofferenza cardiaca. Il pattern cardiologico di questi pazienti provoca frequenti rivascolarizzazioni, associate a prognosi peggiore rispetto ai pazienti non diabetici; con i progressi ottenuti nel design e nella funzionalità dei nuovi *stent* si sono raggiunti tassi di rivascolarizzazione e livelli di sicurezza migliori rispetto agli *stent* di prima generazione, ma nonostante i progressi ottenuti negli interventi percutanei, la tecnica cardiocirurgica preferita nei pazienti diabetici è il *bypass* coronarico. Attualmente è presente un solo studio di comparazione fra *stent* in pazienti diabetici, ma il *follow-up* è a un anno.

Questo studio indaga l'impatto fra pazienti diabetici trattati con comuni *stent* di nuova generazione CoCr a rilascio di Zotarolimus e Everolimus verificando gli outcome clinici a 2 anni.

In questo studio di coorte (che ha coinvolto 2 centri Italiani) sono stati analizzati 400 pazienti diabetici con 553 lesioni delle coronarie trattate tra Ottobre 2006 e Agosto 2012 con *stent* CoCr di nuova generazione a rilascio di Zotarolimus come Endeavor Resolute o Resolute Integrity della Medtronic (R-ZES: 136 pazienti, 196 lesioni) o *stent* a rilascio di Everolimus come Xience V o Prime della ditta Abbott Vascular e PROMUS della ditta Boston Scientific (EES: 264 pazienti, 357 lesioni) fra Ottobre 2006 e Agosto 2012.

I pazienti sono stati selezionati secondo i criteri dell'*American Diabetes Association* (HbA1C \geq 6,5%, glicemia a digiuno superiore a 126 mg/dl o glicemia a random superiore a 200 mg/dl), sottoposti a terapia farmacologica o funzionale per il diabete mellito.

L'endpoint primario è stato l'insorgenza di eventi avversi cardiaci maggiori (MACE), cioè qualsiasi causa di morte, infarto del miocardio e/o rivascolarizzazione della lesione coronarica, occorsa nell'arco di 2 anni dall'intervento.

Il periodo mediano di *follow-up* è stato 704 giorni, e non ci sono state differenze significative fra i due gruppi; l'età media è stata $65,7 \pm 8,6$ anni e i fattori di rischio cardiovascolari erano simili in entrambi i gruppi. La maggior parte delle lesioni vasali (82,5%; 87,2% R-ZES vs 79,8% EES; $P= 0,028$) erano di tipo complesso (classe B2 o C); la prevalenza di lesioni stenotiche è stata del 19,2% (26,0% R-ZES vs 15,4% EES; $P= 0,002$).

Per quanto riguarda gli interventi, i PCI (23,5% vs 14,0%; $P= 0,017$) and PCI per lesioni da ristenosi (26,0% vs 15,4%; $P= 0,002$) sono state significativamente maggiori nel gruppo R-ZES, mentre l'inefficacia dello *stent* di piccole dimensioni è stato significativamente più alto nel gruppo EES (27,6% vs 37,8%; $P= 0,015$).

Rivascolarizzazione multivasale, intervento sulla lesione stenotica e utilizzo di ultrasuoni intravasali sono stati significativamente più elevati nel gruppo R-ZES, mentre l'apertura di un piccolo *stent* ($\leq 2,5$ mm) è stata significativamente più alta nel gruppo EES.

Nel *follow-up* a 2 anni dall'intervento non ci sono state differenze significative per quanto riguarda MACE (R-ZES vs EES: 22,8% vs 18,9%; $P= 0,39$). Allo stesso modo non ci sono state differenze significative nell'endpoint composto da qualsiasi causa di morte/infarto del miocardio (10% vs 10,3%; $P= 0,86$) o rivascolarizzazione della lesione coronarica (12,4% vs 7,4%, $P = 0,11$). Ulteriori aggiustamenti dovuti a *bias* di confondimento non hanno alterato i risultati finali.

Lo studio presenta alcune limitazioni dovute al disegno della coorte: per prima cosa la scelta dello *stent* è stata demandata all'operatore, inoltre a causa dell'esigua numerosità dello studio non è possibile determinare piccole differenze negli *outcome* clinici fra i due gruppi.

Informazioni circa il controllo del diabete nel corso dei 2 anni di *follow-up*, che possono potenzialmente alterare la prognosi clinica dei pazienti, non sono stati resi disponibili.

In conclusione, i dati riportati dallo studio dimostrano dunque che non ci sono differenze significative relativamente agli outcome a 2 anni dall'intervento, anche se sembra opportuno sottolineare l'esiguità della popolazione e la mancanza di dati che riflettono la reale pratica di controllo per questi pazienti.

Parole chiave: *stent* a rilascio di farmaco (DES), pazienti diabetici, PCI.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Riferimento bibliografico

Miyazaki T. et al., Comparison of 2-year Outcomes between Zotarolimus-eluting and Everolimus-eluting New-Generation Cobalt-Chromium Alloy Stents in Real-world Diabetic Patients. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2014 Dec 22. doi: 10.1002/ccd.25797.

Trattamento della coronaropatia sintomatica con lo *stent* TAXUS a eluizione di paclitaxel in pazienti con insufficienza renale all'ultimo stadio sottoposti a emodialisi

A cura delle Dott.sse Maria Cecilia Giron e Anna Bin

L'insufficienza renale cronica rappresenta una delle patologie più diffuse in tutti i paesi industrializzati, con un drammatico incremento dei pazienti che arrivano all'ultimo stadio (ESRD: *end-stage renal disease*) e richiedono trattamento dialitico. In questa popolazione, le strategie terapeutiche risultano di efficacia inferiore con una mortalità annuale che raggiunge il 20% dei soggetti, imputabile in circa la metà dei casi a complicanze cardiovascolari. Attualmente, l'impiego di *stent* a eluizione di farmaco (DES) negli interventi percutanei coronarici (PCI) rappresenta una tecnica di rivascolarizzazione molto diffusa nei pazienti dializzati, anche se il numero di studi clinici è ancora esiguo e limitato a pochi pazienti.

Scopo di questo lavoro è stato identificare l'impatto della dialisi sui risultati della PCI mediante DES in questa popolazione di pazienti.

Questo studio multicentrico condotto su registri di centri ospedalieri americani e polacchi ha valutato una coorte di 290 pazienti (186 con funzione renale normale, 104 con ESRD in trattamento dialitico), sottoposti a PCI con *stent* TAXUS a eluizione di paclitaxel (PES; Boston Scientific Corporation, Marlborough, MA, USA). In un periodo di due anni, sono stati arruolati in maniera consecutiva soggetti con ESRD in dialisi da almeno 3 mesi o con funzione renale normale, escludendo i pazienti con infarto del miocardio per elevazione del tratto ST. Come *endpoint* primario composito dello studio è stata scelta l'insorgenza di eventi avversi coronarici maggiori (MACE) a 1 e 2 anni dall'impianto dello *stent*, mentre come *endpoint* secondari sono stati inclusi mortalità (sia mortalità per tutte le cause che mortalità cardiaca), infarto acuto del miocardio (AMI), eventi cerebrovascolari (CVA), rivascolarizzazione del vaso target (TVR), eventi avversi maggiori compositi vascolari e cerebrali (MACCE) e trombosi dello *stent*. Il MACE è stato definito come *endpoint* combinato di morte cardiaca, AMI e TVR mentre il MACCE come morte per tutte le cause, TVR, CVA ed AMI.

Tutti i 290 pazienti arruolati sono stati sottoposti a PCI con impianto di *stent* TAXUS e ad un *follow-up* medio di 23,1±6,1 mesi. In riferimento alle caratteristiche demografiche, i due gruppi a confronto sono risultati sovrapponibili: tra i pazienti con ESRD è stata evidenziata una maggior incidenza di ipertensione, dislipidemia, diabete e patologia arteriosa periferica. Inoltre, un numero maggiore di pazienti con ESRD ha presentato patologia multivasale e precedente all'impianto di bypass coronarico (CABG). Nel gruppo con funzione renale normale, un numero più elevato di soggetti è risultato essere stato precedentemente sottoposto a PCI ed esposto ad AMI. D'altra parte, tutti i pazienti erano sintomatici, trattati con terapia farmacologica e con storia di documentata ischemia; la principale causa di insufficienza renale nel gruppo ESRD era il diabete. I risultati ottenuti a 12 mesi di osservazione dall'impianto dello *stent* TAXUS, rispettivamente per il gruppo di pazienti con funzionalità renale normale vs pazienti con ESRD, sono stati i seguenti: MACE 11,8% vs 7,7% (P = non significativo [ns]), MACCE 12,4% vs 11,5% (P = ns), mortalità per tutte le cause 2,7% vs 8,6% (P < 0,05), mortalità cardiaca 2,7% vs 1,9% (P = ns), TVR 9,1% vs 6,7% (P = ns), AMI 3,8% vs 2,9% (P = ns), CVA 0,5% vs 1,0% (P = ns). I risultati a 24 mesi di osservazione hanno evidenziato: MACE 17,7% vs 18,3% (P = ns), MACCE 21,5% vs 2,0% (P = ns), mortalità per tutte le cause 4,3% vs 14,4% (P < 0,01), mortalità cardiaca 3,2% vs 1,9% (P = ns), TVR 14,0% vs 16,3% (P = ns), AMI 5,4% vs 5,8% (P = ns), CVA 3,2% vs 2,9% (P = ns). Un'analisi più approfondita ha dimostrato che un precedente CABG rappresenta il singolo fattore di rischio per MACE, TVR e MACCE in pazienti con ESRD, mentre la terapia dialitica associata ad un precedente CABG sono stati identificati come singoli fattori di rischio per la mortalità dell'intera popolazione studiata. I limiti principali di questo studio sono stati le caratteristiche di retrospettività e la mancanza di randomizzazione. Tuttavia, la coorte di pazienti è risultata essere rappresentativa della popolazione, esposta alla reale pratica clinica quotidiana e di norma esclusa dai principali *trial* randomizzati.

In conclusione, lo studio mette in evidenza come la PCI con impianto di *stent* TAXUS costituisca una procedura praticabile nei pazienti dialisi-dipendenti, senza risultare necessariamente correlata a un incremento di ripetute rivascolarizzazioni quando confrontata con i risultati ottenuti nei pazienti con funzionalità renale preservata. Inoltre, tra i pazienti in dialisi non si è osservata una mortalità cardiaca più elevata, almeno fino a 2 anni di *follow-up*. Questo studio può essere considerato come un punto di partenza per valutazioni future poiché evidenzia la necessità di sviluppare *trial* randomizzati di confronto tra PCI che utilizza DES e CABG nella coorte di pazienti con ESRD in trattamento dialitico.

Conflitto d'interesse: nessuno dichiarato.

Parole chiave: insufficienza renale terminale, *stent* a eluizione di farmaco, paclitaxel.

Riferimenti bibliografici

Wiernek SL et al. Treatment of symptomatic coronary artery disease in patients with end-stage renal disease on hemodialysis with paclitaxel-eluting TAXUS stent. Hemodial Int. 2015. doi: 10.1111/hdi.12259.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

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

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Anna Bin (Università di Padova) Dott. Dario Botti (Università di Milano) Dott. Luca Gallelli (Università di Catania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott. Domenico Motola (Università di Bologna) Dott.ssa Liberata Sportiello (II Università degli Studi di Napoli) Dott.ssa Eleonora Veglia (Università di Torino) Dott. Andrea Tarozzi (Università di Bologna)

Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF

Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"

Contatti: webmaster@sifweb.org



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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

sif.informazione@segr.it; sif.farmacologia@segr.it.

DISCLAIMER – Leggere attentamente

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

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

RICEZIONE NEWSLETTER

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