



Newsletter numero 251 del 15.03.2019

Attenzione: le informazioni riportate hanno solo un fine illustrativo e non sono riferibili né a prescrizioni né a consigli medici (leggere attentamente il disclaimer in calce)

Sommario

- Utilizzo delle strategie terapeutiche e consumo di risorse nei pazienti trattati per l'artrite psoriasica: risultati di un'analisi del mondo reale in un contesto italiano
- Sviluppo ed implementazione di un sistema di controllo dell'adeguatezza delle prescrizioni farmacologiche: utilizzo di regole cliniche avanzate per supportare la sorveglianza dei farmaci prescritti in ospedale
- Segnali di sicurezza in pediatria identificati in VigiBase: analisi dell'Uppsala Monitoring Centre
- Sicurezza ed efficacia di bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia standard in pazienti con carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule dopo progressione di malattia. Risultati dello studio clinico randomizzato AvaALL
- Metotrexato a bassa dose nella prevenzione di eventi aterosclerotici: risultati di uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo (CIRT)

Utilizzo delle strategie terapeutiche e consumo di risorse nei pazienti trattati per l'artrite psoriasica: risultati di un'analisi del mondo reale in un contesto italiano*A cura del Dott. Luca Gallelli*

L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria cronica dell'apparato muscolo-scheletrico associato a psoriasi e caratterizzato da sintomi clinici variabili e spesso associato a comorbidità. Il trattamento farmacologico come suggerito dalle raccomandazioni EULAR 2015 è rappresentato da FANS cui segue una terapia con farmaci corticosteroidi e immunosoppressori (csDMARDs: sintetici convenzionali farmaci antireumatici modificanti l'andamento della malattia) e quindi con farmaci biologici (bDMARD) o con inibitori della fosfodiesterasi tipo 4 (tsDMARD).

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare le strategie terapeutiche e stimare il consumo di risorse sanitarie in pazienti con artrite psoriasica (PsA).

È stata effettuato uno studio retrospettivo, tra il Gennaio 2010 e Dicembre 2015, sulle banche dati di 6 unità sanitarie locali italiane su pazienti di età uguale o superiore ai 18 anni e con diagnosi alla dimissione di PsA e con la prescrizione di almeno 1 farmaco per la PsA al momento delle dimissioni.

La presenza di concomitanti comorbidità per malattie autoimmuni (come l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, colite ulcerosa e malattia di Crohn) è stata valutata durante il periodo di caratterizzazione. Le comorbidità sono state misurate utilizzando il Charlson Comorbidity Index (CCI) che assegna un punteggio per ogni malattia concomitante identificata attraverso i trattamenti e ricoveri durante il periodo di caratterizzazione, riflette lo stato di salute generale di un paziente.

I valori plasmatici di proteina C reattiva (PCR) sono stati considerata indici di attività di malattia al momento dell'arruolamento ed in base a questo sono stati creati 3 gruppi di studio: alta PCR, >1 mg/dL (10 mg/L); medio, >0.5 mg/dL (5 mg/L) e < 1 mg/dL (10 mg/L); basso <0.5 mg/dL (5 mg/L).

Per valutare i costi della PsA, il consumo totale di risorse sanitarie è stato valutato durante il periodo di follow-up. L'utilizzo delle risorse sanitarie ed i costi, in base al consumo di risorse sono state valutate come media per paziente all'anno. I costi dei farmaci sono stati valutati utilizzando il sistema d'acquisto del Sistema Sanitario Nazionale Italiano (NHS). I costi di ospedalizzazione sono stati determinati utilizzando le tariffe DGR che rappresentano i livelli di rimborso del SSN all'assistenza sanitaria. Il costo dei test strumentali e di laboratorio è stato definito in base alle tariffe applicate dalle regioni.

Nel periodo di studio sono stati analizzati i dati relativi a 2.408 pazienti con PsA (prevalenza 0.83 per 1.000) (maschi 52%; età media 54 anni) di cui alcuni di questi presentavano delle comorbidità (BPCO 17,2%, diabete 7,1%, ulcera peptica 5%, HIV 1,7%, cancro 1.0%) per cui nel 42,4% dei casi erano in trattamento con farmaci utilizzati per il trattamento della PsA. Dopo 1 anno di follow-up, il 73% dei pazienti è stato trattato con un farmaco sistemico, mentre il 22% dei pazienti ha ricevuto due farmaci sistemici.

I farmaci immunosoppressori maggiormente usati erano methotrexate (52%), sulphasalazine (18%) e ciclosporina (7%) mentre i farmaci biologici più usati sono stati etanercept (5%), adalimumab (4%), and infliximab (1%).

L'utilizzo di farmaci biologici era più alto nei pazienti con precedente trattamento PsA, mostrando una progressione della patologia.

Durante il follow-up si è avuta:

la sospensione del trattamento nel 31% dei pazienti dopo 1 anno, nel 44% dopo 2 anni e nel 55% dopo 3 anni.

I cambiamenti di farmaco (switch) nel 15% dei pazienti a 1 anni, nel 20% a 2 anni e nel 25% a 3 anni;

l'aggiunta di un nuovo farmaco è stata registrata nel 12% dei pazienti dopo 1 anno, nel 15 dopo 2 anni e nel 16% dopo 3 anni.

Lo switch si è verificato dopo una media di 177 giorni (mediana 166 giorni). Tra gli switcher, il 77,3% dei pazienti è passato da uno csDMARD a un altro, il 5,1% da un bDMARD a un altro bDMARD, 13,6% da csDMARD a bDMARD, e 4,0% da bDMARD ad un csDMARD; tra i pazienti che hanno usato due diversi farmaci, il 57,9% ha usato due csDMARD, mentre il 42,2% ha usato un csDMARD con uno bDMARD o un bDMARD con un csDMARD. L'analisi dei costi è stata effettuata su 432 pazienti in cui è stato possibile reperire il valore di laboratorio della PCR.

Nei pazienti del gruppo a medio / alto livello di CRP è stato osservato tra più della metà del campione globale, con lieve cambia tra sottogruppi in analisi. I costi medi dell'assistenza sanitaria sono stati di € 1.966,4 e € 13,914 all'anno per i pazienti trattati con terapia sistemica convenzionale e agenti biologici, rispettivamente.

Lo studio ha varie limitazioni dovute al tipo di studio e alla ridotta possibilità di reperire tutte le informazioni. Comunque, i risultati ottenuti documentano che una migliore conoscenza dello schema terapeutico e dei costi potrebbe stimolare lo sviluppo razionale dei programmi sanitari mirati a potenziare i servizi per la sua gestione.

Parole chiave: artrite psoriatca, costi, terapia

Conflitto di interessi:

Lo studio è stato sponsorizzato dalla Bristol-Myers Squibb ed un autore è affiliato a Bristol-Myers Squibb. Comunque, gli autori non hanno dichiarato conflitto di interessi

Riferimenti bibliografici

Degli Esposti et al. Therapeutic strategies utilization and resource consumption in patients treated for psoriatic arthritis: findings from a real-world analysis in an Italian setting. Patient Preference and Adherence 2019;13 187-194.

Sviluppo ed implementazione di un sistema di controllo dell'adeguatezza delle prescrizioni farmacologiche: utilizzo di regole cliniche avanzate per supportare la sorveglianza dei farmaci prescritti in ospedale

A cura del Dott. Andrea Ballerini

Molti studi hanno dimostrato che la prescrizione inappropriata è un fattore di rischio indipendente per eventi avversi da farmaco (adverse drug event, ADE) e riportato che gli ADE possano causare ospedalizzazione. Inoltre, metà di questi ricoveri ospedalieri sono prevenibili. Sono state messe in atto in diversi contesti strategie per prevenire prescrizioni inappropriate quali la presenza di un farmacista clinico che partecipi alle visite mediche, un sistema di prescrizioni computerizzato (computerized physician order entry, CPOE) e un CPOE con sistema di supporto decisionale clinico (clinical decision support system, CDSS).

Al fine di aumentare la sicurezza e la qualità della terapia dei pazienti in ospedale, in molti paesi europei sono stati creati servizi di farmacia clinica, dopo che questi sono stati implementati nel Regno Unito, in Canada e negli Stati Uniti già dagli anni '70. I farmacisti clinici sono in genere coinvolti nella riconciliazione e nella revisione dei farmaci, nella consulenza farmacologica alla dimissione e in progetti mirati a migliorare l'uso dei farmaci. Tuttavia, a causa del budget limitato per la sanità, come accade in molti paesi europei, i servizi di farmacia clinica al letto del paziente non sono implementati su base ospedaliera ma limitati a popolazioni di pazienti ad alto rischio, come pazienti geriatrici caratterizzati dall'utilizzo di più farmaci, pazienti critici o pazienti ricoverati presso il pronto soccorso o reparti chirurgici con rapido ricambio.

Con l'aumento delle informazioni e l'implementazione del CPOE, i dati medici e di trattamento sono disponibili in modo strutturato, portando rapidamente all'inserimento di CDSS di base e avanzati nel CPOE (CPOE / CDSS) al fine di supportare un'adeguata prescrizione. Durante il processo di prescrizione, il CDSS analizza i dati nel CPOE sulla base di regole cliniche e fornisce avvisi che segnalano automaticamente problemi clinici quali interazioni farmaco-farmaco (drug-drug interaction, DDI), intervalli di dosaggio consentiti, controllo delle allergie da farmaci, terapia duplicata, ed altre variabili. Il CDSS di base fornisce supporto solo nella fase di prescrizione e non durante il trattamento di follow-up, senza tenere conto dei parametri

biochimici rilevanti. CDSS più avanzati contengono anche regole cliniche che combinano diverse fonti di informazioni sulle caratteristiche dei singoli pazienti come i valori di laboratorio. Gli studi effettuati finora hanno mostrato un chiaro beneficio del CPOE / CDSS con una significativa riduzione degli errori di prescrizione e degli ADE. L'aumento della tecnologia dell'informazione sanitaria ha provocato dall'altro lato una difficoltà nel giudicare la rilevanza dei segnali di allerta da parte dell'operatore sanitario. Eppenga et al. hanno dimostrato il miglioramento della rilevanza clinica (anche se non ancora ottimale) degli allarmi relativi ai farmaci includendo più caratteristiche correlate ai pazienti. Inoltre, un sistema di CDSS sofisticato richiede comunicazioni digitali consolidate, un'integrazione efficace di dati e aggiornamenti frequenti in base alle linee guida e le novità regolatorie.

Lo studio descrive un nuovo servizio clinico di back-office per valutare l'appropriatezza delle prescrizioni mediche a livello ospedaliero. Questo servizio consiste in un sistema che permetta di seguire con regole cliniche rigorose le prescrizioni dei farmaci e permettere ai farmacisti ospedalieri di guidare i farmacisti ed i medici prescrittori nelle scelte terapeutiche, per ridurre l'inappropriatezza delle prescrizioni mediche.

Questo articolo presenta i risultati preliminari dell'utilità di questo servizio clinico.

L'ospedale universitario di Lovanio è un centro di assistenza terziaria accademico. È dotato di un sistema informatico ospedaliero con cartelle cliniche elettroniche dei pazienti non critici che integra i dati demografici, valori di laboratorio, parametri clinici, referti chirurgici e radiologici, note di medici e infermieri, CPOE e prescrizioni di farmaci. Il sistema CPOE è integrato con un CDSS, che fornisce supporto al momento della prescrizione controllando per potenziali DDI, interazioni farmaco-cibo, l'uso di farmaci durante la gravidanza e l'allattamento, allergie, il dosaggio massimo e la duplicazione terapeutica. Gli avvisi di sicurezza per rischio di DDI sono basati su un database nazionale (DelphiCare®, APB, Belgio) e suddivisi in tre gruppi: DDI molto severi, DDI severi e altri DDI (con minore rilevanza clinica). Il medico prescrittore può annullare gli avvisi per DDI molto gravi fornendone una motivazione della scelta clinica. La prescrizione per i pazienti ricoverati nell'unità di terapia intensiva viene effettuata in un altro sistema software senza CDSS integrato.

Il servizio di valutazione prescrittiva è stato sviluppato tramite il coinvolgimento di un farmacista ospedaliero, lo sviluppo di regole cliniche, lo sviluppo della CMA e la validazione del servizio. Le regole cliniche sono state definite sulla base della letteratura e delle linee guida (inter) nazionali, approvate dal comitato ospedaliero e dal comitato farmaceutico e terapeutico. Queste regole cliniche sono state raggruppate in cinque categorie farmaco terapeutiche, ad esempio 1) rifiuto di allarmi per DDI molto gravi generati dal CDSS, 2) farmaci con indicazione o dosaggio limitati, 3) farmaci che potenzialmente portano a cambiamenti biochimici, 4) potenziale terapia sequenziale (da endovenosa (IV) a orale) e 5) altri casi.

Gli algoritmi sono formulati come regole "if-then" e il sistema CMA, basato su un database Microsoft Access, genera avvisi richiamati da trigger specifici ("criteri di allarme generati dalle regole cliniche") basati sullo screening dei dati disponibili nella cartella clinica elettronica e del CPOE. Lo screening e la generazione degli avvisi avvenivano quotidianamente alle ore 12 ad opera di un farmacista ospedaliero specializzato nel valutare l'adeguatezza del trattamento.

Per ogni regola clinica, è stato disegnato un diagramma di flusso standardizzato di facile utilizzo o un albero decisionale, su cui il farmacista ospedaliero poteva contare durante la convalida delle prescrizioni. Quando ritenuto necessario, un'azione sulla segnalazione veniva effettuata lasciando una nota elettronica predefinita per il medico curante nella cartella clinica del paziente. In caso di ADE potenzialmente grave, il medico veniva anche contattato telefonicamente.

Dopo un periodo di prova iniziale per convalida del sistema, la struttura delle regole cliniche è stata adattata e ottimizzata per ridurre il numero di risultati falsi positivi e falsi negativi.

I farmacisti ospedalieri addestrati dovevano controllare dieci avvisi di regole cliniche, usando i diagrammi di flusso disponibili.

L'impatto della CMA è stato valutato in uno studio osservazionale retrospettivo durante un periodo di 18 mesi, cioè da marzo 2016 fino ad agosto 2017. Tutti i pazienti ospedalizzati non critici e i pazienti ammessi all'ospedale durante il periodo di studio sono stati inclusi in questa analisi.

Una valutazione quantitativa è stata effettuata documentando il numero di prescrizioni che sono state controllate dal farmacista ospedaliero (cioè il numero di segnalazioni) e il numero di azioni sugli avvisi. Gli avvisi erano considerati clinicamente rilevanti ogni volta che un intervento (nota elettronica con o senza una telefonata) veniva eseguito dal farmacista.

La stessa valutazione è stata effettuata per le seguenti categorie farmaco terapeutiche specifiche: uso di farmaci nell'insufficienza renale, farmaci con alto potenziale di prolungamento dell'intervallo QTc, farmaci con indicazione limitata o piccola finestra terapeutica e DDI molto gravi prevenuti.

Le cartelle cliniche elettroniche dei pazienti sono state esaminate retrospettivamente per valutare se il consiglio dei farmacisti fosse stato seguito. L'accettazione è stata definita come una modifica di una prescrizione (stop o correzione della dose) o un ulteriore follow-up dei parametri clinici e/o di laboratorio in funzione del diagramma di flusso entro 72 ore dopo l'azione del farmacista. I motivi della mancata conformità con il parere del farmacista non sono stati esaminati.

Durante il periodo di studio di 18 mesi sono stati estratti 92.050 avvisi per le quali sono state inviate 24.943 (27%) note elettroniche e sono state effettuate 637 (0,7%) note elettroniche integrate da chiamate telefoniche. Se analizzati senza considerare gli avvertimenti automatici per l'adeguamento della terapia sequenziale, sono stati controllati 39.481 avvisi per i quali sono state inviate 2.568 (7%) note elettroniche e sono state effettuate 637 (1,6%) note elettroniche più telefonate. In totale, sono state effettuate 37.782 verifiche per le categorie preselezionate: il 96% degli allarmi ricevuti.

L'età media dei pazienti per i quali è stata inviata una nota elettronica era compresa tra i 46.7 e i 74.2 anni. Le azioni sono state spesso eseguite per i pazienti ricoverati in tre reparti: il pronto soccorso, la chirurgia vascolare e cardiaca. Gli anticoagulanti sono risultati spesso coinvolti.

Nella valutazione dei farmaci utilizzati nell'insufficienza renale, il 57% delle note elettroniche sono state inviate per anticoagulanti orali diretti (DOAC) (10%) e eparine a basso peso molecolare (LMWHs) (47%). Tra le chiamate telefoniche in questa categoria, il 73% è stato effettuato per anticoagulanti di cui il 21% è stato effettuato per DOAC e il 54% per LMWH.

Concentrandosi sulla valutazione delle DDI, la combinazione di DOAC con altri anticoagulanti (spesso LMWH) è stato l'allarme più frequente per il quale è stata effettuata una telefonata (37%) o è stata inviata una nota elettronica (15%). La valutazione delle azioni eseguite per la categoria di farmaci con indicazione o dosaggio limitato ha rivelato un'alta percentuale di raccomandazioni eseguite per il meropenem ad alte dosi (2 g, q8h).

Il campione di 300 pazienti per i quali è stata inviata una segnalazione elettronica per la terapia sequenziale ha portato a 341 azioni, poiché in alcuni pazienti c'era più di un farmaco bioequivalente da modificare. Di queste 341 azioni, 112 (33%) hanno portato al passaggio dalla terapia IV alla terapia orale, per 64 (19%) il farmaco per via endovenosa è stato sospeso e per 165 (48%) delle note, il consiglio non è stato accettato.

Il tasso di accettazione delle note elettroniche è stato del 56% per gli altri tipi di segnalazione.

Il tasso di accettazione delle telefonate è stato dell'83%. In totale, 318 (69%) su 458 azioni hanno portato a una modifica documentata nella terapia o al follow-up dei parametri clinici e/o di laboratorio.

Questo lavoro ha dimostrato il valore aggiunto della verifica dell'appropriatezza prescrittiva (Check of Medication Appropriateness, CMA) da parte di un farmacista ospedaliero addestrato per supportare la sorveglianza dei farmaci prescritti. Le segnalazioni dirette telefoniche hanno portato a maggiori modifiche terapeutiche rispetto alle segnalazioni elettroniche.

Lo studio ha evidenziato una serie di limitazioni che possono consentire un continuo miglioramento dei servizi di monitoraggio e assistenza prescrittiva.

In primo luogo, quando si esaminano i risultati senza i suggerimenti automatici per la terapia sequenziale (passaggio da terapia endovena ad orale), il rapporto delle azioni (n=3.205) rispetto al numero totale di segnalazioni (n=39.481) è basso. Solo l'8% delle segnalazioni è stata considerata clinicamente rilevante dai farmacisti ospedalieri, il che implica un gran numero di allarmi falsi positivi e soprattutto controlli non necessari da parte del farmacista ospedaliero. Le ragioni per le quali le segnalazioni sono state classificate come non rilevanti dal farmacista ospedaliero non sono state analizzate sistematicamente. Tuttavia, sono stati

identificati frequentemente alcuni motivi di non pertinenza: 1) la dose era già aggiustata, 2) il farmaco era stato (temporaneamente) sospeso, 3) il valore di laboratorio monitorato o il parametro clinico era già rientrato nei limiti di riferimento, 4) un avviso ripetuto che era già stato valutato e 5) doppi avvisi con lo stesso contenuto.

Segnalazioni superflue specie nel campo di possibili DDI di bassa rilevanza potrebbero portare a frustrazione e stanchezza per i medici prescrittori. Ai fini di migliorare il sistema è stato previsto per i medici un sondaggio sulla soddisfazione generale del servizio offerto, con possibilità di ricevere commenti. Sono stati accettati l'83% dei consigli forniti con una telefonata associata alla nota elettronica, perché relativi a segnalazioni di maggiore gravità ed impatto terapeutico.

Infine, bisogna considerare che il livello di accettazione delle segnalazioni mostrato in questo studio potrebbe anche essere stato sovrastimato, il che è inerente alla valutazione retrospettiva del tasso di accettazione. In alcuni casi il medico potrebbe avere modificato la prescrizione indipendentemente dall'allerta provenuta dal servizio di farmacia ospedaliera. Non è stato però valutato quante modifiche siano state effettuate dai medici prima ancora di riceverne una relativa segnalazione elettronica e/o telefonica.

Parole chiave: Appropriatezza Prescrittiva; Farmacista Ospedaliero; Supporto Decisionale Clinico; Convalida Clinica delle Prescrizioni; Farmacovigilanza.

Conflitto di interessi:

Tutti gli autori dichiarano di non avere conflitti di interessi con la ricerca pubblicata.

Riferimenti bibliografici:

Quintens C, De Rijdt T, Van Nieuwenhuysse T, Simoens S, Peetermans WE, Van den Bosch B, Casteels M, Spriet I.

Development and implementation of "Check of Medication Appropriateness" (CMA): advanced pharmacotherapy-related clinical rules to support medication surveillance.

BMC Med Inform Decis Mak. 2019 Feb 11;19(1):29. doi: 10.1186/s12911-019-0748-5.

Segnali di sicurezza in pediatria identificati in VigiBase: analisi dell'Uppsala Monitoring Centre

A cura della Dott.ssa Carmen Ferrajolo

Il sistema post-marketing di segnalazione delle reazioni avverse a farmaci (ADR) offre l'opportunità di incrementare le evidenze sul profilo di sicurezza dei farmaci che non è stato completamente identificato negli studi clinici pre-marketing, soprattutto relativamente ad eventi avversi rari o di lunga latenza. Alla luce di queste esigenze, nasce nel 1968 il *World Health Organization (WHO) Programme for International Drug Monitoring* che stabilisce il VigiBase, la banca-dati mondiale delle segnalazioni di ADR (*individual case safety reports, ICSRs*). Il VigiBase è mantenuto dall'*Uppsala Monitoring Centre (UMC-WHO)* che provvede ad un'analisi periodica delle schede di segnalazione (o report) al fine di far emergere nuovi potenziali segnali di sicurezza, intesi come una ipotesi di una nuova potenziale associazione causale tra farmaco sospetto ed evento avverso, o un nuovo aspetto di un'associazione già nota. Al fine di sfruttare pienamente le opportunità che offre questa banca-dati, l'UMC ha iniziato ad effettuare l'analisi del segnale in *setting* di report più ristretti. Difatti, è stata dimostrata una migliore performance quando l'analisi di disproporzionalità (usata per evidenziare associazioni statisticamente significative da sottoporre poi a validazione) viene ristretta a gruppi di report relativi ad esempio, al tipo di segnalatore, oppure a quelli pervenuti da una delle 4 aree geografiche coperte dal VigiBase, o ai report che coinvolgono una classe di farmaci o un sottogruppo di popolazione, rispetto a quella effettuata nel dataset completo.

Il primo sottogruppo analizzato è stato quello delle segnalazioni inerenti alla popolazione pediatrica, il cui arruolamento negli studi clinici pre-registrativi è molto limitato, con notevoli conseguenze sulla scarsa conoscenza dell'uso sicuro dei medicinali nei bambini.

Lo scopo di questo studio è identificare nuovi rischi relativi all'uso dei farmaci in pediatria tramite analisi del segnale età-specifica all'interno della banca-dati di farmacovigilanza del

WHO-UMC, VigiBase.

L'analisi e la validazione del segnale in UMC-WHO si divide in tre fasi:

- *screening statistico:*

a partire dai singoli report si crea, tramite applicazione di analisi statistiche e di filtri, una lista di coppie farmaco-evento, dove ogni coppia è una combinazione di uno stesso farmaco sospetto (inteso come principio attivo) associato ad uno stesso evento (definito come *preferred term* in *WHO-Adverse Reaction Terminology*);

- *validazione manuale iniziale:*

al fine di identificare nuovi potenziali segnali di sicurezza si procede con una revisione manuale delle coppie farmaco-evento selezionate, per verificare se l'evento è già descritto nel riassunto delle caratteristiche (RCP) del farmaco sospetto e per escludere tutte quelle segnalazioni in cui o una causa alternativa spiega la comparsa dell'evento o le informazioni necessarie per validare l'associazione sono scarse;

- *validazione manuale approfondita:*

valutazione, da parte del personale interno dell'UMC o esperti esterni, del *causality assessment* per ogni report coinvolto nel potenziale segnale e revisione della letteratura scientifica a favore o contro tale segnale; in caso di conferma, si procede alla comunicazione del nuovo allarme di sicurezza in base alla forza stessa del segnale (gravità, numero di report associati, misura della disproporzionalità).

Per lo studio sono stati selezionati tutti i report di ADR pediatriche inseriti in VigiBase fino al 1 Settembre 2014. Sono stati esclusi dallo screening iniziale tutti i duplicati, tramite applicazione di un algoritmo, VigiMatch, e le segnalazioni relative a vaccini ed a esposizione in utero. Quindi le segnalazioni state raggruppate in quattro categorie, in base all'età del paziente: neonato (0-27 giorni), infante (28 giorni-23 mesi), bambino (2-11 anni) e adolescente (12-17 anni) ed è stata generata una lista di combinazioni farmaco-evento per ogni categoria. Quindi, applicando il metodo VigiRank, un modello predittivo *data-driven*, è stata stabilita la priorità del segnale considerando alcune caratteristiche, quali la stima pesata della misura di disproporzionalità, la completezza e la data più recente della segnalazione, la distribuzione geografica e la disponibilità del testo narrativo. Successivamente, tutte le coppie farmaco-evento per ogni categoria sono state raggruppate in un'unica lista più ampia di *drug-event age group* (DEAG) in cui si combinavano coppia farmaco-evento e range d'età. Al fine di far emergere segnali di sicurezza difficilmente identificabili nei trial clinici o nei database nazionali e di aumentare le probabilità di trovare un segnale specifico in età pediatrica, sono state filtrate le combinazioni in cui l'evento era grave e il farmaco nuovo (ovvero mai stato riportato precedentemente in VigiBase nella fascia di età considerata), quelle in cui l'evento era grave (senza restrizioni di farmaco), quelle che avevano riportato una stima di disproporzionalità negativa nell'analisi del data set completo.

Durante la seconda fase, quella di revisione manuale iniziale, un team multidisciplinare di farmacisti, infermieri, *data scientist* e medici ha revisionato gli RCP di UK e US dei farmaci coinvolti al fine di valutare la notorietà dell'evento per la fascia di età considerata. Nel caso in cui l'evento era noto ma il farmaco non approvato per uso in quella specifica età, sono state consultate altre banche dati usate dai pediatri (*British National Formulary for Children*, e *NeoFax and Paediatrics*) e altre banche dati del farmaco come *DrugDex*, *Martindale*, e banche dati nazionali, al fine di verificarne la notorietà. In tale fase, i revisori disponevano di un serie di informazioni per una corretta valutazione del caso: da un lato, una tabella contenente informazioni relative alle singole segnalazioni, incluso testo narrativo, se disponibile, dall'altro, una griglia di valori statistici incluso il numero di reports in cui è segnalata la coppia in esame, il range d'età, la data della prima segnalazione, il punteggio vigiRank, la stima di disproporzionalità calcolata nel setting intero e in quello ristretto all'età specifica. In accordo ad un algoritmo costruito *ad-uopo* (*decision tree*) le coppie farmaco-evento sono state classificate come:

- potenziale segnale, che necessita di una validazione approfondita;
- nota, ovvero l'evento ben descritto per quella specifica età nel RCP del farmaco sospetto;
- non segnale, in caso di cause alternative per l'evento;
- ancora in revisione (*keep under review*), in attesa di eventuali nuove e meglio dettagliate segnalazioni uguali.

Durante la terza fase, in caso di necessità di revisione approfondita, un *panel* di esperti clinici interni dell'UMC o esperti esterni ha consultato la letteratura per confermare o confutare i segnali in discussione.

Sono stati selezionati 55.108 combinazioni farmaco-evento età-specifica (DEAG), corrispondenti a 24.251 coppie univoche farmaco-evento. In media le coppie sono state segnalate in 3 report. 472 DEAG, corrispondenti a 392 coppie univoche farmaco-evento, sono state sottoposte ad una prima revisione manuale; 13 DEAG coinvolgevano i neonati, 37 gli infanti, 217 i bambini e 205 gli adolescenti. Dopo questa prima validazione, 27/472 (5,4%) combinazioni farmaco-evento età specifica, corrispondenti a 21 coppie univoche farmaco-evento, sono state classificate come potenziali segnali, identificate nei bambini (N= 17) e negli adolescenti (N= 10). Dopo validazione approfondita, sono emersi in definitiva 8 segnali clinicamente rilevanti in pediatria che sono stati comunicati al WHO Programme via SIGNAL e pubblicati nel *WHO Pharmaceutical Newsletter*, tra il 2015 e il 2017.

Due di questi segnali erano relativi all'uso off-label e ad un'overdose accidentale, mentre gli altri sei corrispondevano a nuove potenziali associazioni causali, tre delle quali hanno comportato modifiche del foglietto illustrativo. I farmaci coinvolti erano atomoxetina, temozolamide, deferasirox, levetiracetam, e desloratadina. Nessuno di questi segnali era emerso nella analisi del Vigibase completo, ovvero comprensivo di tutti i report, suggerendo pertanto la necessità di un'analisi ristretta età-specifica al fine di evidenziare nuovi segnali di sicurezza in pediatria.

Parole chiave: analisi del segnale, sistema di segnalazione delle ADR, *Individual Case Safety Reports*, pediatria, farmacovigilanza, farmacoepidemiologia.

Conflitto di interesse: nessun conflitto di interesse dichiarato

Riferimento bibliografico

Star K, et al. Paediatric safety signals identified in Vigibase: Methods and results from Uppsala Monitoring Centre. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;1-10. <https://doi.org/10.1002/pds.4734>

Sicurezza ed efficacia di bevacizumab in aggiunta alla chemioterapia standard in pazienti con carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule dopo progressione di malattia. Risultati dello studio clinico randomizzato AvaALL

A cura della Dott.ssa Emanuela Salvatorelli

Analisi retrospettive dimostrano che il trattamento continuo con bevacizumab dopo terapia di induzione è in grado di aumentare la sopravvivenza di pazienti con carcinoma polmonare avanzato non a piccole cellule (NSCLC). Lo studio di fase 2 randomizzato, WJOG 5910L, ha dimostrato che bevacizumab aumenta, anche se non significativamente, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza globale (OS). Inoltre, l'analisi osservazionale ARIES (Avastin Registry: Investigation of Effectiveness and Safety) ha dimostrato che bevacizumab somministrato dopo progressione di malattia, prolungava la OS di pazienti con tumore metastatico del colon-retto. Questi dati sono stati confermati anche dallo studio clinico di fase 3 ML18147 open-label. Infine, lo studio clinico di fase 3 TANIA ha dimostrato un aumento della PFS con bevacizumab più chemioterapia rispetto a chemioterapia da sola, in pazienti con tumori della mammella.

In questo lavoro, gli autori riportano i risultati dello studio clinico open-label, randomizzato di fase 3b AvaALL (Avastin in All Lines Lung) in termini di efficacia e sicurezza di bevacizumab in pazienti con NSCLC avanzato dopo progressione di malattia, e successivamente trattati con terapia di mantenimento con bevacizumab.

Nello studio clinico AvaALL gli autori hanno confrontato la chemioterapia standard (SOC, standard-of-care chemotherapy) con o senza bevacizumab dopo progressione di malattia in pazienti con NSCLC avanzato e non squamoso. In 123 centri, tra giugno 2011 e gennaio 2015, sono stati randomizzati 485 pazienti (245 per bevacizumab e 240 per SOC), di cui 243 sono

stati trattati con bevacizumab e 232 con SOC. Dopo la prima progressione, i pazienti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere chemioterapie di seconda linea con o senza bevacizumab (7.5 o 15 mg/kg ogni 21 giorni). Alla seconda e terza progressione di malattia, ai pazienti che avevano ricevuto bevacizumab veniva somministrata chemioterapia con o senza bevacizumab; per quelli che avevano ricevuto chemioterapia veniva somministrata solo SOC. Dopo la terza progressione, il bevacizumab era somministrato fino a discrezione del medico, a comparsa di gravi tossicità o a ritiro del consenso informato da parte del paziente stesso. La dose di bevacizumab era sempre la stessa per tutte le linee di trattamento. L'obiettivo primario era la valutazione della OS dopo prima progressione con bevacizumab rispetto a solo SOC. Gli obiettivi secondari includevano: i) PFS dalla randomizzazione dei pazienti alla prima progressione fino alla seconda (PFS2) e alla terza progressione (PFS3); ii) il tempo alla progressione (TTP) dalla randomizzazione alla prima progressione fino alla seconda (TTP2) e alla terza progressione (TTP3); e iii) la sicurezza. La OS è stata definita come il tempo dalla randomizzazione alla prima progressione fino alla data di morte. La PFS è stata definita come il tempo dalla randomizzazione fino a progressione o morte, e il TTP come il tempo dalla randomizzazione fino a progressione del tumore. Gli eventi avversi (AEs) sono stati valutati e classificati secondo il National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events, versione 4.0. Gli ultimi dati dello studio risalgono al 24 giugno 2016. La prima analisi era stata eseguita 60 mesi dopo l'arruolamento del primo paziente e il database includeva 387 eventi di OS. La mediana di OS risultava maggiore con bevacizumab più SOC rispetto a solo SOC, anche se la differenza non era statisticamente significativa (11.9 vs 10.2 mesi, rispettivamente; HR 0.84; P=0.104). Analisi per sottogruppi hanno dimostrato risultati simili, tranne che per pazienti non-fumatori o pazienti con età >75 anni. La mediana di OS non variava in base alla dose di bevacizumab: 11.4 vs 10.2 mesi per 7.5 mg/kg bevacizumab vs solo SOC o 12.6 vs 10.2 mesi per 15 mg/kg bevacizumab vs solo SOC. La mediana di PFS2 era solo numericamente maggiore con bevacizumab più SOC rispetto a solo SOC (5.5 vs 4.0 mesi, rispettivamente; HR 0.83; P=0.06). Anche in questo caso, analisi di sottogruppi avevano dimostrato risultati simili, tranne che per pazienti con performance status (ECOG PS) di 2 o pazienti non-fumatori. Un aumento significativo è stato dimostrato per PFS3, TTP2 e TTP3 con bevacizumab vs solo SOC. In termini di sicurezza non sono stati identificati nuovi eventi avversi. Quelli di particolare interesse di grado 3/4 erano più frequenti nel gruppo con bevacizumab più SOC rispetto a solo SOC (48.6% vs 27.2% e 76.5% vs 60.3%, rispettivamente). Sedici pazienti trattati con bevacizumab (6.6%) e 12 pazienti trattati con SOC (5.2%) avevano presentato AEs di grado 5 associati al trattamento. AvaALL è stato il primo studio randomizzato di fase 3 in grado di valutare bevacizumab nell'ambito di più linee di trattamento in pazienti con NSCLC dopo progressione. L'endpoint primario come definito dal protocollo non è stato raggiunto, tuttavia, è stato osservato un miglioramento della OS con bevacizumab rispetto a SOC. La terapia continua con bevacizumab dopo la prima progressione migliorava significativamente PFS3 (ma non PFS2), TTP2 e TTP3. I risultati sull'aumento solo numerico di PFS2 e i dati sulle analisi dei sottogruppi sono in linea con quelli riportati dallo studio clinico WJOG 5910L. In particolare, bisogna considerare che nei sottogruppi, i pazienti non-fumatori presentavano un profilo tumorale diverso a quello dei fumatori, e ciò può aver influenzato la risposta al trattamento. Inoltre, pazienti >75 anni e quelli con un ECOG PS più alto erano potenzialmente più sensibili alla comparsa di AEs. Tutti questi sottogruppi comunque includevano un numero ridotto di pazienti e pertanto non hanno fornito conclusioni definitive. Non sono stati riportati AEs inattesi, se non un maggior numero di eventi di almeno grado 3 con bevacizumab rispetto a solo SOC, e questo è in linea con studi precedenti. Gli autori infine sottolineano il fatto che dall'avvio dello studio AvaALL al momento dei loro risultati, il panorama farmacologico delle terapie di seconda linea è fortemente cambiato. Ad esempio sono stati approvati i farmaci inibitori del checkpoint per il trattamento di NSCLC localmente avanzato o metastatico dopo progressione della malattia successivamente a chemioterapia contenente platino. Questi nuovi agenti hanno sostituito il pemetrexed e il docetaxel in seconda linea, e addirittura erlotinib non è più raccomandato in questo setting clinico. Pertanto il gruppo di controllo dello studio AvaALL è da considerarsi ormai superato.

In conclusione lo studio AvaALL non ha dimostrato benefici significativi a favore di bevacizumab dopo progressione di malattia in pazienti con NSCLC, ma gli autori hanno comunque riportato un aumento della sua efficacia e hanno confermato il suo profilo di

sicurezza.

Riferimento Bibliografico: Gridelli C, de Castro Carpeno J, Dingemans AC, Griesinger F, Grossi F, Langer C, Ohe Y, Syrigos K, Thatcher N, Das-Gupta A, Truman M, Donica M, Smoljanovic V, Bennouna J. Safety and Efficacy of Bevacizumab Plus Standard-of-Care Treatment Beyond Disease Progression in Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The AvaALL Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018 Dec 1;4(12):e183486.

Parole chiave: bevacizumab, carcinoma polmonare non a piccole cellule, terapia standard.

Conflitto di interesse: Lo studio è stato supportato da F. Hoffmann-La Roche Ltd.; inoltre, gli autori dichiarano di avere conflitti di interesse.

Metotrexato a bassa dose nella prevenzione di eventi aterosclerotici: risultati di uno studio clinico randomizzato e controllato con placebo (CIRT)

A cura della Dott.ssa Liberata Sportiello

L'infiammazione gioca un ruolo cruciale nell'aterotrombosi. Nello studio CANTOS (Canakinumab Antinflammatory Thrombosis Outcomes Study), il trattamento con canakinumab, un anticorpo monoclonale che neutralizza in maniera selettiva l'interleuchina-1beta, ha determinato un minor numero di eventi cardiovascolari rispetto al placebo, senza alterare il quadro lipidico e pressorio e in maniera più marcata in quei pazienti in cui vi era una maggiore riduzione di interleuchina-6 e proteina C reattiva ad alta sensibilità (pathway dell'immunità innata). Pertanto, l'inibizione del processo infiammatorio può prevenire gli eventi aterosclerotici. Il metotrexato a basse dosi è efficace ed ampiamente utilizzato per il trattamento di patologie infiammatorie, come artrite reumatoide, artrite psoriasica ed artrite idiopatica giovanile.

Nello studio CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) è stato ipotizzato un approccio alternativo per inibire il processo infiammatorio che sottende l'aterosclerosi con basse dosi di metotrexato, al fine di verificare se si possano ottenere effetti simili a quelli ottenuti nello studio CANTOS, ossia nella prevenzione secondaria di eventi aterotrombotici in pazienti con storia di infarto miocardico o patologia coronarica ed affetti da diabete di tipo 2 o sindrome metabolica.

Lo studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, è stato condotto in 417 centri del Nord America. La raccolta dati, il disegno dello studio ed il supporto statistico sono stati condotti dal *Cardiovascular Disease Prevention* del *Brigham and Women's Hospital* di Boston. Il farmaco in studio (Trexall cpr 5mg) e il placebo sono stati forniti da Teva Pharmaceuticals.

Pazienti di età superiore a 18 anni erano eleggibili se avevano una storia di infarto miocardico o patologia coronarica e diabete di tipo 2 o sindrome metabolica. Erano esclusi pazienti con storia di infezione cronica, tubercolosi, polmonite interstiziale, fibrosi polmonare, abuso di alcool, patologia epatica o renale, scompenso cardiaco (IV classe NYHA), donne potenzialmente gravide e pazienti trattati con glucocorticoidi orali o immunosoppressori.

I pazienti sono stati sottoposti ad una iniziale fase di *run-in* in aperto della durata di 5-8 settimane, durante la quale assumevano acido folico 1 mg al giorno per via orale e metotrexato una volta alla settimana in dosi crescenti di 5, 10 e 15 mg. I pazienti che presentavano eventi avversi o alterazioni laboratoristiche durante la fase di *run-in* erano esclusi dallo studio.

I pazienti, che avevano superato con successo la fase di *run-in*, assumendo 15 mg a settimana di metotrexato per almeno due settimane consecutive senza eventi avversi, sono stati randomizzati a ricevere in rapporto 1:1 metotrexato (inizialmente alla dose di 15 mg e dopo il quarto mese di 20 mg) o placebo. Tutti i partecipanti continuavano ad assumere acido folico giornalmente.

All'inizio dello studio (4 aprile 2013), l'endpoint primario è stato definito come prima comparsa di un evento cardiovascolare maggiore (endpoint composito di infarto miocardico non fatale,

ictus non fatale e morte cardiovascolare). Il 24 gennaio 2018, dopo revisione di una commissione esterna indipendente, l'endpoint è stato esteso, includendo anche l'ospedalizzazione per angina instabile con necessità di rivascolarizzazione coronarica urgente. Tale modifica permetteva di aumentare la potenza dello studio e diminuire la grandezza del campione. Gli endpoint secondari riguardavano il decesso da tutte le cause; un endpoint composito di eventi cardiovascolari maggiori più rivascolarizzazione coronarica, ospedalizzazione per scompenso cardiaco congestizio o morte da tutte le cause. Endpoint terziari includevano i componenti dell'endpoint primario finale come rivascolarizzazione coronarica e arteriosa.

Il calcolo del campione dopo modifica dell'endpoint primario prevedeva di ridurre il numero di pazienti da 7000 a 5500 e il numero di eventi per l'endpoint primario era incrementato da 530 a 634 con una potenza dello studio del 90% al fine di osservare una riduzione del 23% nell'endpoint primario tra il gruppo metotrexato e placebo. Prima che queste modifiche potessero essere implementate, la commissione per il monitoraggio della sicurezza ha raccomandato il 13 marzo 2018 la sospensione precoce dello studio data la futilità sia dell'endpoint primario iniziale che finale sia per la mancata riduzione dei livelli di proteina C reattiva con il trattamento con metotrexato.

Dei 9321 potenziali partecipanti 6158 erano eleggibili per la fase di *run-in*. Quando lo studio è stato sospeso, 4786 dei 6158 pazienti eleggibili avevano completato la fase di *run-in* ed erano stati randomizzati a ricevere metotrexato a basse dosi (2391) o placebo (2395). L'età media dei pazienti era di 66 anni, il 19% era di sesso femminile e il 22% era di origine ispanica. Il 61% dei pazienti aveva avuto un pregresso infarto miocardico, mentre il 39% patologia coronarica senza precedente infarto. La coesistente patologia diabetica si osservava nel 68% dei pazienti, mentre la sindrome metabolica senza diabete nel 32%.

Durante la fase di *run-in*, l'iniziale bassa dose di metotrexato era associata al rialzo dei livelli di transaminasi e diminuzione della conta leucocitaria. Inoltre, il metotrexato non ha ridotto i livelli di proteina C reattiva. Alla randomizzazione, i livelli medi di proteina C reattiva erano di 1,6 mg/L e di colesterolo a bassa densità (LDL) di 67 mg/dL (1,73 mmol/L). Dopo 8 mesi dalla randomizzazione, i pazienti trattati con metotrexato a differenza di quelli trattati con placebo presentavano un aumento significativo rispetto al basale dei valori di transaminasi e del volume medio corpuscolare e una riduzione maggiore della conta totale delle cellule bianche, ematocrito e emoglobina ($P < 0,001$ per tutti i confronti tra i due gruppi). All'ottavo mese, il trattamento con basse dosi di metotrexato non determinava una maggiore riduzione dal basale rispetto al placebo nei livelli di proteina C reattiva, interleuchina-1beta o interleuchina-6.

Durante lo studio, è stata aggiustata la posologia del metotrexato nel 21% dei pazienti trattati e del placebo nel 18%. Dopo un follow-up medio di 2,3 anni (massimo 5 anni), è stata registrata la comparsa del primo evento, secondo l'endpoint primario finale, in 201 pazienti del gruppo metotrexato e in 207 pazienti del gruppo placebo (percentuale di incidenza: 4,13 vs 4,31 per 100 anni-persona; Hazard Ratio 0,96; 95% intervallo di confidenza: 0,79 - 1,16; $P = 0,67$), mentre secondo l'endpoint primario iniziale rispettivamente in 170 e 167 pazienti (percentuale di incidenza: 3,46 vs 3,43 per 100 anni-persona; Hazard Ratio 1,01; 95% intervallo di confidenza: 0,82 - 1,25; $P = 0,91$).

La morte cardiovascolare è stata confermata in 49 pazienti nel gruppo metotrexato e in 43 nel gruppo placebo (percentuale di incidenza: 0,92 vs 0,80 per 100 anni-persona; Hazard Ratio 1,14; 95% intervallo di confidenza: 0,76 - 1,72). Un totale di 96 decessi da tutte le cause si è verificato nel gruppo metotrexato e di 83 nel gruppo placebo (percentuale di incidenza: 1,80 vs 1,55 per 100 anni-persona; Hazard Ratio 1,16; 95% intervallo di confidenza: 0,87 - 1,56).

La percentuale di eventi avversi gravi, quali sanguinamenti ed infezioni, erano simili tra i due gruppi. Nel gruppo metotrexato erano più frequenti eventi come dolore orale, perdita di peso, modesta leucopenia ed aumento delle transaminasi. Anche l'insorgenza di tumore (52 vs 30; rate ratio 1,72; $P = 0,02$), in particolare quello cutaneo non basocellulare (31 vs 10; rate ratio 3,08; $P = 0,002$) era maggiore con metotrexato rispetto al placebo.

I risultati dello studio CIRT hanno evidenziato che il metotrexato a basse dosi non riduce i livelli di interleuchina-1beta, interleuchina-6 e proteina C reattiva ad alta sensibilità e non vi è associazione con un minor numero di eventi cardiovascolari rispetto al placebo nei pazienti con aterosclerosi, la cui condizione è stabile ma ad alto rischio cardiovascolare.

Poiché, secondo gli autori dello studio, i risultati dello studio CIRT contrastano con quelli dello studio CANTOS, sarebbe necessario un confronto tra i due studi, essendo stati designati e condotti in parallelo. Prima dello studio CIRT, diversi dati osservazionali avevano ripetutamente mostrato un'associazione tra basse dosi di metotrexato e riduzione di eventi vascolari nei pazienti con artrite reumatoide o psoriasica. Sebbene vi siano evidenze che il metotrexato somministrato per trattare l'artrite reumatoide abbassi i livelli di proteina C reattiva, tali dati derivano solo da studi condotti su individui con una condizione infiammatoria acuta. Pertanto, la capacità del metotrexato di ridurre i livelli della proteina C reattiva potrebbe essere limitata solo a quelle condizioni cliniche in cui i livelli di infiammazione sono elevati.

Parole chiave: metotrexato, eventi aterosclerotici, prevenzione, studio clinico randomizzato e controllato

Conflitti di interesse:

Lo studio è stato finanziato dal National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Nessuna dichiarazione di conflitto da parte degli autori.

Referenze:

Ridker PM, et al; CIRT Investigators. Low-Dose Methotrexate for the Prevention of Atherosclerotic Events. *N Engl J Med.* 2019;380(8):752-762.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Carmen Ferrajolo (Università della Campania) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Dott.ssa Emanuela Salvatorelli (Univ. Campus Bio-Medico Roma) Dott.ssa Liberata Sportiello (Università della Campania)

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/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

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