



Newsletter numero 304 del 01.09.2021

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

Sommario

- Risdiplam in neonati affetti da atrofia muscolare spinale di tipo 1 rispetto a controlli storici: risultati di uno studio clinico in aperto
- Cemiplimab per il trattamento del carcinoma cutaneo a cellule squamose localmente avanzato e metastatico: un'esperienza di real-life dal gruppo di studio francese CAREPI
- Remdesivir ed eventi avversi cardiaci: analisi dei dati del sistema europeo per la segnalazione di sospetti eventi avversi
- Analisi delle monacoline e di berberina presenti in un campione rappresentativo degli integratori disponibili sul mercato italiano

- Dispositivi Medici in Evidenza -

- Segnalazioni di morte nelle comunicazioni di eventi avversi da dispositivi medici alla Food and Drug Administration degli Stati Uniti in categorie diverse dalla morte

Risdiplam in neonati affetti da atrofia muscolare spinale di tipo 1 rispetto a controlli storici: risultati di uno studio clinico in aperto*A cura della Dott.ssa Cristina Scavone*

L'atrofia muscolare spinale (SMA) è una malattia neuromuscolare autosomica recessiva caratterizzata da una progressiva degenerazione dei motoneuroni e causata da mutazioni nella sopravvivenza del gene del motoneurone 1 (SMN1), che determinano una ridotta produzione della proteina SMN funzionale. In base all'età di esordio della malattia ed alla gravità dei sintomi, la SMA viene classificata in cinque sottotipi. Nella SMA di tipo 1 i sintomi si manifestano tipicamente prima dei 6 mesi di età e la patologia compromette l'acquisizione delle capacità motorie, compresa la respirazione e la deglutizione. La maggior parte dei bambini affetti da SMA di tipo 1 non trattati non sopravvive oltre i 2 anni di età. Ad oggi la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato 3 trattamenti per la SMA: nusinersen, un oligonucleotide antisense mirato a SMN2 somministrato per via intratecale; onasemnogene abeparvovec-xioi, una terapia di sostituzione genica basata sul vettore virale adeno-associato somministrato per via endovenosa; risdiplam, una piccola molecola che interviene sullo splicing del gene SMN2. Il farmaco incrementa la produzione di SMN ed è indicato per il trattamento della SMA 5q, la forma più comune della malattia, in pazienti di età uguale o superiore a 2 mesi. Risdiplam è in formulazione liquida e viene somministrato per via orale o tramite sondino nasogastrico.

Dopo aver concluso un primo studio di individuazione della dose adatta al fine terapeutico su 21 neonati, è stato condotto uno studio clinico in aperto al fine di valutare il profilo di efficacia e sicurezza di risdiplam in bambini affetti da SMA di tipo 1 di età compresa tra 1 e 7 mesi.

Lo studio è stato approvato dal comitato etico ed è stato condotto in conformità con i principi della Dichiarazione di Helsinki e le linee guida di buona pratica clinica. Lo sponsor, F. Hoffmann-La Roche, oltre che fornire il farmaco in studio, era responsabile della gestione globale dello studio, della gestione e analisi dei dati di sicurezza del farmaco, dell'analisi statistica e delle analisi farmacocinetiche e farmacodinamiche. Un comitato indipendente per il monitoraggio dei dati ha riesaminato i dati sulla sicurezza. Sono stati arruolati neonati presso 14 centri in 10 paesi, in accordo ai seguenti criteri di inclusione: diagnosi genetica di SMA 5q, diagnosi clinica di SMA di tipo 1 (insorgenza dei sintomi tra 28 giorni e 3 mesi di età), due copie di SMN2 ed età compresa tra 1 e 7 mesi al momento dell'arruolamento. Sono stati, invece, esclusi i neonati che ricevevano ventilazione invasiva o non invasiva, sottoposti a tracheostomia o che avevano ricevuto altri trattamenti per la SMA, inclusa la terapia genica. I bambini di età > 5 mesi hanno ricevuto risdiplam alla dose di 0,2 mg/Kg/die. Per i bambini di età < 5 mesi, il trattamento è stato iniziato con una dose di 0,04 o 0,08 mg/Kg/die e aumentato a 0,2 mg/Kg/die, entro 1-3 mesi dall'inizio del trattamento e dopo revisione dei parametri farmacocinetici. Per i bambini in grado di deglutire, il risdiplam è stato somministrato per via orale; per tutti gli altri, invece, il farmaco è stato somministrato attraverso sondino nasogastrico. L'endpoint primario, valutato tramite l'uso della scala *gross motor subscale of the Bayley Scales of Infant and Toddler Development* terza edizione, era la capacità di stare seduti senza supporto per almeno 5 secondi dopo 12 mesi di trattamento. Lo studio ha previsto 4 endpoint secondari; il primo era un punteggio pari o superiore a 40 al *Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders* (CHOP-INTEND), i cui punteggi variano da 0 a 64, con punteggi più alti associati ad una migliore funzionalità motoria. Il secondo endpoint secondario era un aumento di almeno 4 punti rispetto al basale nel punteggio CHOP-INTEND. Il terzo endpoint secondario era una risposta motoria misurata con l'uso della Sezione 2 dell'*Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE-2), i cui punteggi vanno da 0 a 26, con punteggi più alti associati ad una migliore funzionalità motoria. Il quarto endpoint secondario era la sopravvivenza libera da eventi, definita come sopravvivenza senza l'uso di ventilazione permanente (tracheostomia o ventilazione per ≥ 16 ore al giorno e per >3 settimane o intubazione continua per >3 settimane). Infine, per quel che concerne la sicurezza è stata valutata la comparsa di eventi avversi, esiti di laboratorio, dell'elettrocardiogramma, delle misurazioni antropometriche e dei segni vitali. Visti gli effetti tossici sulla retina osservati nelle scimmie, sono state effettuate valutazioni della sicurezza oftalmologica. Sono stati prelevati campioni di sangue per la misurazione della concentrazione

plasmatica di risdiplam e della proteina SMN. Gli effetti osservati nei neonati trattati con risdiplam sono stati confrontati con coorti storiche, fatta eccezione per l'endpoint primario per il quale, in accordo alla storia naturale della SMA di tipo 1, non è atteso che i bambini non trattati stiano seduti senza supporto e, pertanto, è stato previsto un miglioramento del 5% nel gruppo trattato. Per i quattro endpoint secondari, i risultati ottenuti sono stati confrontati con due coorti storiche di neonati non trattati con SMA di tipo 1 simili per caratteristiche alla popolazione in studio: 16 neonati nel NeuroNEXT (*National Network for Excellence in Neuroscience Clinical Trials*) che avevano due copie di SMN2 e 24 neonati con SMA di tipo 1B (bambini con SMA che hanno manifestato i sintomi entro i 3 mesi di età).

Complessivamente sono stati arruolati 41 bambini. L'età media all'arruolamento era di 5,3 mesi (range: 2,2 - 6,9) e il 54% era di sesso femminile. Il punteggio medio CHOP-INTEND al basale era 22,0 (intervallo: 8,0-37,0) e il punteggio HINE-2 mediano era 1,0 (intervallo: 0,0-5,0). Al basale, 39 bambini (95%) erano in grado di deglutire e 29 (71%) non ricevevano alcun supporto ventilatorio. Al basale nessun bambino era in grado di sedersi senza supporto. Complessivamente 12 bambini (29%; intervallo di confidenza al 95% [CI], da 16 a 46) sono stati in grado di sedersi senza supporto per almeno 5 secondi dopo 12 mesi di trattamento; la percentuale era significativamente superiore al criterio di prestazione del 5% stabilito in base alla storia naturale della SMA ($P < 0,001$). Per quanto riguarda i quattro endpoint secondari, dopo 12 mesi di trattamento, 23 bambini (56%; IC95%: 40 - 72) hanno presentato un punteggio CHOP-INTEND pari a 40 o superiore, rispetto al 17% della coorte storica ($P < 0,001$), e 37 bambini (90%; IC95%: 77 - 97) hanno presentato un incremento di almeno 4 punti rispetto al basale nel punteggio CHOP-INTEND, rispetto al 17% della coorte storica ($P < 0,001$). Al mese 12, un totale di 32 bambini (78%; IC95%: 62 - 89) sono stati classificati come aventi una risposta motoria HINE-2, rispetto al 12% della coorte storica ($P < 0,001$). Un totale di 35 bambini (85%; IC95%: 70 - 93) erano liberi da eventi al mese 12 (fascia di età, 14,5-18,9 mesi), rispetto al 42% della coorte storica ($P < 0,001$). L'analisi esplorativa della concentrazione sierica di proteina SMN ha mostrato che la concentrazione mediana al basale era pari a 2,91 ng/ml, aumentando ad un valore mediano di 6,75 ng/ml a 17 settimane e a 5,17 ng/ml a 12 mesi. Infine, per quel che concerne la sicurezza, complessivamente sono stati segnalati 254 eventi avversi, di cui 48 gravi; gli eventi più comuni sono stati polmonite (13 bambini) e bronchiolite, ipotonia e insufficienza respiratoria (2 bambini). Tre bambini hanno avuto complicazioni respiratorie fatali che sono caratteristiche della SMA di tipo 1. Non è emerso alcun dato significativo dalle valutazioni delle analisi di laboratorio, dei segni vitali e degli esami strumentali cardiologici. In ultimo, le valutazioni oftalmologiche non hanno mostrato effetti tossici sulla retina.

I risultati del presente studio hanno mostrato che il 29% dei bambini con SMA di tipo 1 e trattati con risdiplam è stato in grado di stare seduto senza supporto per almeno 5 secondi dopo 12 mesi di trattamento. Inoltre, la maggior parte dei bambini ha mostrato un aumento di almeno 4 punti rispetto al basale nel punteggio CHOP-INTEND e il 56% aveva un punteggio CHOP-INTEND pari a 40. Il monitoraggio oftalmologico non ha confermato gli effetti tossici sulla retina osservati nelle scimmie trattate con dosi più elevate di risdiplam.

Uno dei principali limiti dello studio è rappresentato dalla scelta di utilizzare coorti storiche per il confronto degli esiti. Tali coorti, infatti, si sono caratterizzate per ridotta numerosità (solo 16 neonati da NeuroNEXT), oltre che presentare possibili differenze nelle caratteristiche dei pazienti con la popolazione inclusa nello studio. D'altro canto, vista l'elevata mortalità tra i neonati con SMA di tipo 1, non si è ritenuto opportuno includere nello studio un gruppo di controllo. Inoltre, un disegno in aperto è stato considerato giustificato perché la capacità di stare seduti senza supporto non viene mai raggiunta nei pazienti con SMA di tipo 1. Sebbene esistano altre due terapie approvate per la SMA, i risultati del presente studio non potevano essere confrontati con quelli degli studi relativi a questi agenti a causa delle differenze nelle popolazioni arruolate, nei disegni degli studi, nelle diverse durate del trattamento e nei cambiamenti negli standard di cura e nelle opzioni di trattamento disponibili al momento dell'inizio dello studio. Sono attualmente in corso diversi studi clinici su risdiplam in neonati presintomatici (NCT03779334), pazienti con SMA di tipo 2 o 3 (NCT02908685) e pazienti con SMA che hanno precedentemente ricevuto un trattamento con RG7800, nusinersen, olesoxime o onasemnogene abeparvovecxioi (NCT03032172). In definitiva, i risultati del presente studio

hanno fornito dati incoraggianti in merito all'utilizzo del risdiplam per un periodo di 12 mesi in neonati affetti da SMA di tipo 1. È necessario attendere i risultati degli ulteriori studi clinici in corso al fine di determinare gli effetti a lungo termine del risdiplam nella SMA di tipo 1.

Riferimento bibliografico: Darras BT, Masson R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rose K, Xiong H, Zanoteli E, Baranello G, Bruno C, Vlodavets D, Wang Y, El-Khairi M, Gerber M, Gorni K, Khwaja O, Kletzl H, Scalco RS, Fontoura P, Servais L; FIREFISH Working Group. Risdiplam-Treated Infants with Type 1 Spinal Muscular Atrophy versus Historical Controls. *N Engl J Med.* 2021 Jul 29;385(5):427-435. doi: 10.1056/NEJMoa2102047. PMID: 34320287.

Parole chiave: risdiplam, neonati, atrofia muscolare spinale di tipo 1, controlli storici, studio clinico in aperto

Conflitti di interesse: lo studio è stato sponsorizzato da F. Hoffmann-La Roche. Gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Cemiplimab per il trattamento del carcinoma cutaneo a cellule squamose localmente avanzato e metastatico: un'esperienza di real-life dal gruppo di studio francese CAREPI

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

Il carcinoma cutaneo a cellule squamose (CSCC) è il secondo tumore della pelle più comune dopo il carcinoma basocellulare. In Europa, l'incidenza annua di CSCC è in costante crescita e colpisce dalle 15 alle 77 persone ogni 100.000. Nella fase iniziale, la prognosi del CSCC è eccellente, con una sopravvivenza a 10 anni del 90%. Tuttavia, circa il 5% dei pazienti presenta recidive, il 4% sviluppa malattie e l'outcome risulta fatale in circa il 2% dei casi. La prognosi è invece incerta per il CSCC localmente avanzato o metastatico. Dal 2018, gli anticorpi monoclonali anti-proteina-1 della morte cellulare programmata (PD-1) sono considerati come trattamenti di prima linea per la gestione del CSCC non resecabile, localmente avanzato o metastatico. Cemiplimab è stata la prima immunoterapia approvata dalla Food and Drug Administration e dall'Agenzia europea per i medicinali, seguita da pembrolizumab, per i pazienti non candidati alla radioterapia curativa o alla chirurgia. Tali trattamenti immunoterapici hanno mostrato una buona attività antitumorale, con tassi di risposta superiori al 40% e profili di sicurezza accettabili. In Francia, un programma di accesso anticipato ha reso disponibile il cemiplimab ai pazienti con CSCC localmente avanzato o metastatico durante il periodo tra il completamento dell'arruolamento negli studi clinici sul cemiplimab e la sua approvazione normativa.

Tale studio (CAREPI) retrospettivo e multicentrico mirava a valutare l'efficacia e la sicurezza di cemiplimab in un contesto di real-life nei pazienti ad accesso precoce e a identificare le caratteristiche cliniche dei pazienti associati a sopravvivenza libera da progressione (PFS) e a sopravvivenza complessiva (OS).

I pazienti arruolati nello studio CAREPI, condotto da agosto 2018 a ottobre 2019, erano adulti con CSCC localmente avanzato o metastatico non idonei a intervento chirurgico. I criteri di esclusione erano la presenza di malattie o infezioni autoimmuni attive, di metastasi cerebrali incontrollate, di gravidanza o allattamento. I pazienti hanno ricevuto infusioni endovenose di cemiplimab (3 mg/kg ogni 2 settimane) fino alla morte per qualsiasi causa, tossicità inaccettabile o decisione del paziente o del medico. L'endpoint primario era il miglior tasso di risposta globale (BOR); gli endpoint secondari includevano PFS, OS, durata della risposta (DOR) e valutazione del profilo di sicurezza in tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno un'infusione di cemiplimab. OS e PFS sono stati definiti, rispettivamente, come i tempi dalla prima dose di cemiplimab alla morte per qualsiasi causa e fino alla progressione della malattia o alla morte per qualsiasi causa, a seconda di quale evento si fosse verificato per primo. DOR è stato definito come il tempo che intercorre tra il BOR e la prima documentazione della progressione della malattia. Sono state raccolte le informazioni relative a 245 pazienti, provenienti da 58 centri francesi. Cinque pazienti sono morti prima della prima infusione e

pertanto non sono stati inclusi nell'analisi di efficacia e sicurezza. L'età media dei pazienti era di 77 anni, il 73% era di sesso maschile, il 27% aveva PS ≥ 2 e il 24% era immunocompromesso. Tra i 59 pazienti immunocompromessi, il 64% aveva disturbi del sangue, dei quali circa la metà con leucemia linfatica cronica. Tra la popolazione intent-to-treat, il CSCC era localizzato nel 35% dei casi (due terzi localizzati alla testa e al collo) e metastatizzato nel 26%. L'11% aveva dermatite cronica e il 3% aveva ulcere cutanee. L'esame istopatologico ha rivelato che il 23% era scarsamente differenziato e l'11% mostrava un'invasione perineurale. Per quanto riguarda i trattamenti precedenti, il 60% dei pazienti intent-to-treat aveva ricevuto radioterapia e il 79% era stato sottoposto a escissione chirurgica. Inoltre, circa la metà aveva ricevuto un trattamento sistemico, che era più frequentemente (38%) anti-recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) più chemioterapia. La somministrazione di cemiplimab è durata una mediana di 5,5 mesi, per una mediana di 10 infusioni per ciascun paziente, con il 29% dei pazienti ancora in trattamento oltre i 12 mesi.

Dei 240 pazienti valutabili il 21% ha avuto una risposta completa, il 29% una risposta parziale, tuttavia solo il 64% delle risposte è stata confermata. Il tempo mediano per ottenere una risposta è stato di 5,9 mesi. La durata mediana del trattamento dei responder completi è stata di 11,3 mesi, rispetto ai 7,5 mesi dei responder parziali. Tra i 51 pazienti con risposta completa, solo in tre (6%) si è verificata progressione di malattia durante il follow-up: due sono progrediti con cemiplimab dopo 318 o 471 giorni di trattamento e uno è progredito 3 mesi dopo l'interruzione del cemiplimab, che era stato somministrato per 241 giorni. I dati di follow-up a una mediana di circa 60 giorni erano disponibili per 27 (53%) responder completi dopo l'interruzione di cemiplimab. A 1 anno, le recidive erano significativamente più frequenti per i responder parziali (53%) rispetto ai responder completi (9%).

La PFS mediana è durata 7,9 mesi e la PFS a 1 anno è stata del 38,7%. L'OS globale mediana non è stata raggiunta e l'OS a 1 anno era del 63,1%. I tassi di PFS e OS a 1 anno, inoltre, non differivano in base allo stato immunitario o al precedente stato di trattamento. Tuttavia, le loro durate erano significativamente più brevi per i pazienti con status di performance (PS) ≥ 2 rispetto a PS < 2 , con rispettive percentuali stimate del 25,1% e 43,5% per PFS e 36% e 73% per OS. L'impatto altamente significativo di PS ≥ 2 su PFS e OS è stato confermato durante i primi 6 mesi, dopo aggiustamento per età, sesso, dermatite cronica, sede primaria del CSCC e stadio della malattia. Un terzo dei pazienti ha manifestato eventi avversi correlati al trattamento e i più comuni comprendevano: affaticamento, artralgie/mialgie, disturbi epatici, diarrea e prurito. Il 7% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa dell'insorgenza di eventi avversi. Ventidue pazienti hanno manifestato almeno un evento di grado 3 o superiore, principalmente disturbi epatici, affaticamento, ma anche insufficienza renale, artralgie e mialgie. A cemiplimab, inoltre, è stata attribuita la morte di un paziente per necrosi epidermica tossica (sindrome di Lyell).

I risultati di questo studio retrospettivo confermano la forte attività antitumorale e la sicurezza di cemiplimab, il quale dovrebbe essere somministrato a pazienti con CSCC non resecabili, localmente avanzati o metastatici. La presente analisi relativa a pazienti con CSCC che hanno ricevuto cemiplimab nella real-life ha mostrato una prognosi sfavorevole associata a PS ≥ 2 . L'associazione tra coinvolgimento testa-collo e PFS più lunga richiede ulteriori studi prognostici molecolari per determinare se tale sito ha un effetto protettivo sulla PFS per i pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica.

Riferimento bibliografico: Hober, C., Fredeau, L., Pham-Ledard, A., Boubaya, M., Herms, F., Celerier, P., Aubin, F., Beneton, N., Dinulescu, M., Jannic, A., Meyer, N., Duval-Modeste, A. B., Cesaire, L., Neidhardt, É. M., Archier, É., Dréno, B., Lesage, C., Berthin, C., Kramkimel, N., Grange, F., ... Maubec, É. (2021). Cemiplimab for Locally Advanced and Metastatic Cutaneous Squamous-Cell Carcinomas: Real-Life Experience from the French CAREPI Study Group. *Cancers*, 13(14), 3547. <https://doi.org/10.3390/cancers13143547>

Conflitto di interesse: gli autori dichiarano conflitti di interesse.

Parole chiave: PD-1-blocking antibody; cemiplimab; cutaneous squamous cell carcinoma; real-life setting; immunocompromised; chronic dermatosis

Remdesivir ed eventi avversi cardiaci: analisi dei dati del sistema europeo per la segnalazione di sospetti eventi avversi*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

Il primo farmaco che ha ricevuto in Europa la raccomandazione per l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) condizionale per il trattamento della malattia da nuovo coronavirus (COroNaVIRUS Disease 2019 – COVID-19) è stato remdesivir, un agente antivirale ad ampio spettro. La raccomandazione era basata sui risultati di uno studio condotto su pazienti affetti da COVID-19 e ospedalizzati, i quali presentavano tempi di recupero migliori dopo la somministrazione dell'antivirale. Tuttavia, in seguito alla mancanza di evidenze relative al miglioramento della sopravvivenza e degli altri esiti clinici in pazienti ospedalizzati trattati con remdesivir, nel novembre 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha pubblicato una raccomandazione condizionale contraria all'uso di remdesivir in tali pazienti. Come emerge dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, gli eventi avversi più rilevanti comprendono tossicità epatica e nefrotossicità, mentre le evidenze relative ad altri eventi avversi gravi sono limitate. Pertanto, risulta necessario condurre uno stretto monitoraggio del profilo di sicurezza, grazie anche alle attività di farmacovigilanza, in relazione anche al maggiore utilizzo del farmaco nella reale pratica clinica, al fine di identificare il reale rapporto rischio/beneficio. Inoltre, al fine di garantire l'efficacia e la sicurezza di remdesivir nella reale pratica clinica, il titolare dell'AIC ha presentato un piano di gestione del rischio, secondo il quale ulteriori dati vengono raccolti sia attraverso studi clinici che tramite monitoraggio post-marketing e riesaminati dal Comitato per i medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) e dal Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - PRAC) dell'Agenzia europea per i medicinali (European Medicines Agency - EMA). In particolare, in seguito alla revisione dei dati disponibili, il PRAC ha valutato la possibile correlazione tra remdesivir e insorgenza di eventi cardiaci quali aritmia e ipotensione e ha chiesto di indagare approfonditamente tutti i dati disponibili.

Alla luce di quanto sottolineato dal PRAC, è stato condotto uno studio al fine di analizzare tutti i report di sospette reazioni avverse (Individual Case Safety Reports – ICSRs) presenti su Eudravigilance (EV), il database europeo per la raccolta di segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci/vaccini, con un focus su eventi cardiaci.

Per l'analisi, sono stati selezionati tutti gli ICSR relativi a remdesivir presenti su EV dal 3 aprile 2020 (data in cui è stato riportato il primo caso) al 12 dicembre 2020. Per ogni ICSR sono state analizzate le informazioni sulle caratteristiche del case report (età, sesso, fonte primaria, esito), numero e criteri di gravità degli eventi avversi, numero di farmaci sospetti/concomitanti diversi da remdesivir. Un evento è stato definito "grave" quando ha provocato il decesso, ha messo in pericolo la vita del paziente, ha provocato il ricovero o prolunga l'ospedalizzazione, ha causato di disabilità/incapacità gravi o persistenti o un'anomalia congenita/difetto alla nascita o ha determinato altre condizioni clinicamente importanti, secondo quanto riportato nelle linee guida E2D dell'International Council on Harmonization. Gli esiti degli eventi avversi sono classificati come "Risoluzione completa", "Miglioramento", "Risoluzione con postumi", "Non ancora guarito", "Fatale" e "Non disponibile". In caso di due o più eventi avversi con esito diverso riportati in un singolo ICSR, per la classificazione è stato scelto l'esito con il livello di risoluzione più basso. Il tempo di insorgenza degli eventi è stato calcolato solamente per gli ICSR che riportavano sia la durata della terapia che la sospensione del farmaco come azione intrapresa. Gli eventi avversi sono stati descritti in accordo ai termini presenti nel dizionario medico per le attività regolatorie (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA), raggruppati per classificazione degli organi sistemici (System Organ Class - SOC) e per termini di gruppo di alto livello (High Level Group Term - HLGTT). La SOC permette di raggruppare gli eventi in base all'organo o al sistema in cui esse si manifestano. Pertanto, è stata condotta un'analisi del sottogruppo appartenente alla SOC "Patologie Cardiache". Infine, è stata condotta un'analisi degli altri farmaci riportati nelle segnalazioni, identificati come altri sospetti o concomitanti e raggruppati in base al gruppo Anatomico Terapeutico Chimico (ATC) dei

farmaci. La probabilità di segnalare un ICSR con evento cardiaco è stata valutata attraverso l'applicazione del Reporting Odds Ratio (ROR), con un intervallo di confidenza (CI) del 95%.

Nel periodo in esame, sono stati inseriti in EudraVigilance un totale di 1375 ICSR relativi a remdesivir, di cui 863 (62,8%) riferite a pazienti di sesso maschile e 596 (43,3%) a pazienti appartenenti alla fascia d'età 18-64 anni. Relativamente alla fonte della segnalazione, 98,1% (N = 1349) delle segnalazioni è stata inserita da operatori sanitari e il 63% dei casi si è verificato nello Spazio Economico Non Europeo (Non- SEE) (n = 866). La durata della reazione è stata riportata per un totale di 605 eventi avversi, con valore medio di 4.15 (\pm 7,06) giorni. La durata della terapia è stata riportata in 890 casi, con valore mediano di 3,0 giorni (intervallo interquartile - IQR: 2-4). In particolare, la durata mediana del trattamento con remdesivir è stata di 2,9 giorni (intervallo interquartile - IQR: 1-4) per i casi in cui è stata segnalata la sospensione del farmaco (n = 353), mentre di 4,0 giorni (intervallo interquartile - IQR: 3-5) per i 99 ICSR in cui non è stata riportata l'interruzione del trattamento.

Per quanto concerne l'esito degli eventi, in 338 casi è stata riportata "risoluzione completa", in 151 "miglioramento", in 186 casi "non ancora guarito" e in 416 casi "fatale". Dal momento che ogni segnalazione poteva contenere più di una reazione avversa, sono stati segnalati un totale di 3166 eventi, con una mediana di 2,3 (\pm 2,2) eventi riportati in ciascun ICSR. Sul totale, 2604 eventi (82,2%) è stato riferito come grave, con quasi la metà appartenente al criterio di gravità "altra condizione clinicamente rilevante".

Relativamente agli eventi epatobiliari e renali, evidenziati in RCP, gli eventi più frequentemente riportati erano inclusi nell'HLGT "Esami diagnostici epatobiliari" (n=496, 15.7% - SOC "Esami di laboratorio"), seguiti dagli HLGT "Disturbi renali (escluso nefropatie)" (n=244, 7.7% - SOC "Patologie renali e urinarie"), "Disturbi epatici e epatobiliari" (n=115, 3.6% - SOC "Patologie epatobiliari") e "Esami diagnostici renali e del tratto urinario" (n=95, 3% - SOC "Esami diagnostici").

Sono stati segnalati in totale 266 (8,4%) eventi cardiaci (SOC "Patologie Cardiache"), riportati in 221 ICSR. Anche in queste segnalazioni, il genere maschile è risultato quello più frequentemente riportato (59,7% dei casi), anche se con differenza inferiore rispetto alla popolazione generale. L'esito fatale è stato riportato nel 31.2% dei casi (n=69), mentre nel 32,5% dei casi l'esito è risultato favorevole. L'evento avverso principalmente segnalato è stato la bradicardia (n= 69), seguita da arresto cardiaco (n=52) e fibrillazione atriale (n=20). In 166 ICSR (75.1%) sono stati riportati altri farmaci per il trattamento di malattie cardiovascolari oltre remdesivir, riferiti come altri sospetti o concomitanti. In particolare, nel 25.3% dei casi sono state riportate azitromicina o idrossiclorochina. La data di insorgenza è stata riportata in 196 ICSR e il tempo medio complessivo per l'evento cardiaco è risultato pari a 3,3 giorni (\pm 2,2), con lievi differenze in base all'evento cardiaco considerato. Remdesivir è stato associato ad una maggiore probabilità di segnalare un ICSR con SOC "Patologie cardiache" rispetto ad azitromicina e idrossiclorochina (ROR 2,1, 95% CI 1,8-2,5, p < 0,05; ROR 2,3, CI 95%, 1,9-2,7, p <0,05, rispettivamente).

Infine, i farmaci antimicrobici per uso sistemico hanno rappresentato il gruppo ATC riportato più frequentemente riportato (n = 1282, 12,2%), seguito da antitrombotici (n = 954, 9,1%), corticosteroidi sistemici (n = 697, 6,7%), analgesici (n = 628, 6,0%) e psicolettici (n = 530, 5,0%). Questa tendenza era coerente tra qualsiasi ICSR e ICSR cardiaco.

I risultati dello studio sono in linea con altri recenti studi e hanno evidenziato la potenziale associazione tra remdesivir ed eventi cardiaci, in particolare aritmie cardiache. Tuttavia, a causa dei limiti dello studio, come la possibilità di verificare la presenza di spiegazioni alternative, sono necessari ulteriori studi di conferma mirati a verificare la reale esistenza di un'associazione tra remdesivir ed eventi cardiaci. In attesa dei risultati di ulteriori studi, sia i medici che i regolatori dovrebbero tuttavia considerare i potenziali eventi cardiaci a remdesivir.

Riferimento bibliografico: Rafaniello C, Ferrajolo C, Sullo MG, Gaio M, Zinzi A, Scavone C, Gargano F, Coscioni E, Rossi F, Capuano A. Cardiac Events Potentially Associated to Remdesivir: An Analysis from the European Spontaneous Adverse Event Reporting System. *Pharmaceuticals* (Basel). 2021 Jun 25;14(7):611

Parole chiave: remdesivir, eventi cardiaci, monitoraggio del profilo di sicurezza, pazienti ospedalizzati, Eudravigilance

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse

Analisi delle monacoline e di berberina presenti in un campione rappresentativo degli integratori disponibili sul mercato italiano

A cura della Prof.ssa Lara Testai

La crescente espansione degli integratori alimentari (definiti anche come nutraceutici) sul mercato, la loro facile reperibilità e la mancanza di una normativa specifica che ne regoli la produzione e la prescrizione medica hanno sollevato molti quesiti sulla sicurezza e sulla efficacia di questi prodotti. Attualmente la legislazione sugli integratori alimentari è molto più limitata di quella per i medicinali, e questo ha contribuito all'espansione del mercato dei nutraceutici, insieme alla modalità di auto-medicazione che non richiede il passaggio attraverso lo specialista. Tuttavia, i nutraceutici presentano una complessa composizione chimica, oltre ai costituenti attivi ben noti per il loro meccanismo d'azione, sono presenti spesso sostanze chimiche sconosciute sia per quanto riguarda le loro proprietà bio-farmacologiche che per il loro profilo di sicurezza e tollerabilità.

In Italia nel decennio 2008-2018 il mercato dei nutraceutici è cresciuto del 126% e gli integratori alimentari per il controllo lipidico a base di riso rosso fermentato hanno rappresentato la quarta classe più importante di nutraceutici nel periodo 2017-2018 dopo probiotici, integratori minerali e integratori multivitaminici-multiminerali.

A questo proposito, gli autori di questo lavoro hanno analizzato il contenuto di monacoline e berberina in un campione rappresentativo di nutraceutici contenenti riso rosso fermentato e l'alcaloide isochinolinico, tra quelli disponibili sul mercato italiano.

In particolare, dieci diverse marche di integratori disponibili in commercio contenenti riso rosso fermentato e utilizzati per il controllo delle dislipidemie, sono stati analizzati per il loro contenuto in monacolina K e altre monacoline, in particolare la forma acida di monacolina K, la forma acida di monacolina J, diidromonacolina K, deidromonacolina K e deidrodiidromonacolina K. Sebbene i dati clinici sull'efficacia di dosi medio-basse di monacolina K nell'abbassamento dei livelli di colesterolo circolante sono ancora controversi, le dosi giornaliere di 2,5-10 mg sono considerate sicure e ben tollerate, e un recente studio clinico ha riportato l'efficacia di una dose giornaliera di 10 mg. Tuttavia tale dose di monacolina K è stata associata ad effetti avversi riconducibili al meccanismo d'azione che condivide con la nota classe delle statine. Infatti, monacolina K è strutturalmente identica alla lovastatina ed è ormai ben noto che i suoi effetti siano legati all'inibizione dell'enzima idrossi-metil-glutaril-CoA reductasi, step chiave nella biosintesi del colesterolo. Non sorprende quindi che prodotti a base di riso rosso fermentato (soprattutto alle dosi più elevate) possano provocare mialgia e/o aumento della creatinfosfochinasi, danno epatico, reazioni gastrointestinali e reazioni cutanee; nonché possibili interazioni con svariate classi di farmaci, inclusi verapamil, ciclofosfamide e ciclosporina per l'inibizione di alcune isoforme del citocromo P450 e della glicoproteina P.

In accordo con quanto riportato in altri Paesi, l'analisi dei nutraceutici considerati nello studio ha evidenziato una discrepanza tra l'effettiva quantità di monacolina K e la quantità dichiarata dal produttore, in particolare tale quantità era mediamente più bassa di quella dichiarata (nel range compreso tra 1.51 e 9.88 mg) con una variabilità nell'intervallo compreso tra un minimo di -49.7% ed un massimo dei +37.7%. Tra queste, le prime tre preparazioni avevano una dose bassa di monacolina K (3 mg) e presentavano una associazione con altri nutraceutici usati per la gestione delle iperlipidemie (fitosteroli, Citrus bergamia e/o berberina); tuttavia una adeguata standardizzazione sarebbe utile per garantire il raggiungimento dell'efficacia terapeutica.

Simili risultati sono stati ottenuti con i preparati a base di berberina, altro prodotto di origine naturale ampiamente presente nei nutraceutici per la gestione del colesterolo. Il suo meccanismo d'azione comporta l'upregulation dell'espressione del recettore LDL epatico attraverso un meccanismo post-trascrizionale che stabilizza l'mRNA per il recettore delle LDL.

Nelle otto preparazioni selezionate, l'alcaloide era sempre ottenuto per estrazione dalla radice o dalla corteccia di *Berberis aristata*. Dagli studi clinici emerge che la dose giornaliera consigliata di berberina per ridurre i lipidi plasmatici è compresa tra 500 e 1500 mg. Dall'analisi delle preparazioni emerge una variabilità del titolo piuttosto importante; in particolare, a differenza del riso rosso fermentato, le quantità effettive di alcaloide ritrovate sono risultate più alte di quelle dichiarate, con un incremento massimo del 59,7%.

Emerge dunque una scarsa standardizzazione dei costituenti bioattivi e anche una significativa discrepanza tra le quantità di bioattivi segnalate dai produttori e quelle risultanti dall'analisi degli stessi prodotti.

In conclusione, i risultati presentati in questo lavoro riflettono i dati precedentemente pubblicati da altri autori in merito a simili prodotti disponibili in altri Paesi europei ed extraeuropei, ed evidenziano la necessità di un controllo più stretto da parte delle normative alimentari e farmaceutiche italiane ed europee sulla produzione, standardizzazione e commercializzazione di nutraceutici per il controllo delle dislipidemie.

Parole chiave: nutraceutici, sicurezza, efficacia, standardizzazione, agenti ipocolesterolemizzanti.

- **Dispositivi Medici in Evidenza** -

Segnalazioni di morte nelle comunicazioni di eventi avversi da dispositivi medici alla Food and Drug Administration degli Stati Uniti in categorie diverse dalla morte

A cura della Dott.ssa Maria Cecilia Giron

Prima della commercializzazione, le evidenze ottenute da studi clinici a sostegno dell'approvazione dei dispositivi medici (DM) sono spesso limitate. La sorveglianza post-marketing è fondamentale per fornire ulteriori prove sulla sicurezza e sull'efficacia dei DM. Per i DM a più alto rischio (classe III), la Food and Drug Administration (FDA) statunitense richiede l'approvazione prima della commercializzazione e la presentazione di dati clinici per la valutazione da parte dell'agenzia. Tuttavia, l'approvazione prima della commercializzazione si basa spesso su un singolo, piccolo studio non randomizzato con un breve periodo di follow-up. Esempi di DM di classe III sono i dispositivi di assistenza ventricolare, gli stimolatori cerebrali profondi e gli stent coronarici a rilascio di farmaco. I dispositivi di classe II (solitamente a rischio moderato) generalmente ricevono un'autorizzazione basata su una sostanziale equivalenza ad un dispositivo già esistente e la presentazione di dati clinici non è richiesta. Pertanto, la sorveglianza post-marketing consente il follow-up a lungo termine di un gruppo di pazienti più ampio e diversificato rispetto a quelli arruolati negli studi pre-market. La sorveglianza passiva è la fonte primaria di segnali di sicurezza per i DM. I produttori, i distributori e le strutture sanitarie sono infatti tenuti a inviare le segnalazioni di eventi avversi al database MAUDE (Manufacturer and User Facility Device Experience) della FDA, mentre il personale sanitario (ad es., medici, infermieri, strutture sanitarie e pazienti) possono volontariamente inviare comunicazioni di eventi avversi, ma tale processo di solito avviene raramente. Gli individui o le organizzazioni che segnalano eventi avversi a MAUDE scelgono di segnalarli come malfunzionamento, infortunio, morte o altro. La FDA richiede che le segnalazioni siano classificate come morte se il dispositivo "potrebbe aver causato o contribuito a morte" o se la causa della morte è sconosciuta. Se una segnalazione in cui un paziente muore non è classificata come morte (ad es. segnalato invece come un malfunzionamento del dispositivo), l'identificazione dei segnali di sicurezza può essere ritardata. Pur dovendo la FDA esaminare tutti i rapporti classificati come decesso, non esegue controlli di routine sui rapporti classificati come lesioni o malfunzionamenti. Un precedente studio svolto dagli Autori ha evidenziato alti tassi di errata classificazione dei decessi come malfunzionamenti o lesioni per due dispositivi cardiaci ad alto rischio, la valvola aortica Sapiens 3 (Edwards Lifesciences) e il MitraClip (Abbott Vascular), utilizzato per la riparazione transcateretere della valvola mitrale.

Scopo del presente studio è stato esaminare le segnalazioni di eventi avversi per tutti i DM registrati in MAUDE al fine di determinare la frequenza con cui sono stati classificati i casi fatali in una categoria diversa da quella della morte.

Gli Autori del presente studio, afferenti a University of California (San Francisco), University of Pennsylvania (Philadelphia), San Francisco Veterans Affairs Health Care System, Device Events (York), hanno esaminato le comunicazioni di eventi avversi in MAUDE nel periodo dal 31 dicembre 1991 al 30 aprile 2020. Con l'utilizzo di un software specifico (Device Events) sono stati esportati i dati da MAUDE. Tale software tramite un algoritmo di elaborazione del linguaggio naturale ha permesso di identificare le segnalazioni in cui si è verificato un decesso tramite la ricerca nel testo libero di termini quali paziente deceduto, impossibilità di pratiche di rianimazione e ora del decesso, che possono essere associati alla morte. I termini inclusi in una segnalazione registrata nel MAUDE includono codice della segnalazione, data dell'evento, data di ricezione del produttore, data della segnalazione, data di ricezione della segnalazione da parte della FDA, tipo di segnalazione, fonte di segnalazione, occupazione del segnalatore, nome dell'azienda, codice prodotto e nome del DM. I segnalatori devono anche compilare una casella di testo libero non strutturato per fornire una descrizione dell'evento più dettagliata. Il tipo di segnalazione si riferisce al fatto che il segnalatore di eventi avversi ha classificato l'esito dell'evento del paziente come morte, malfunzionamento, lesione, altro o non l'abbia proprio classificato (mancante). La fonte della segnalazione descrive se questa è stata inviata da una struttura utilizzatrice, un produttore, un segnalatore volontario o un distributore. Sono state raccolte tutte le segnalazioni registrate su MAUDE con almeno 1 dei 70 termini associati alla morte. Per ricercare le segnalazioni di decessi in categorie diverse dalla morte, sono state estratte le segnalazioni in cui il risultato è stato classificato come lesione, malfunzionamento, altro o mancante, e riesaminate manualmente. Come esito primario è stata scelta la percentuale di segnalazioni in cui l'esito finale del paziente era la morte, ma la segnalazione non era stata classificata come morte dal segnalatore.

I termini ricercati dall'algoritmo di elaborazione hanno identificato 290.141 schede in cui è stata segnalata una lesione grave o la morte. Di queste, 151.145 (52,1%) sono stati classificati dal segnalatore come decesso. La maggior parte delle segnalazioni (162.147 [55,9%]) è derivata in seguito ad impiego di DM di classe III mentre 116.358 (40,1%) sono state prodotte da DM di classe II. Tra le segnalazioni, il 50,1% è stato ricevuto dalla FDA tra gennaio 2015 e aprile 2020. Quasi tutte le segnalazioni sono state presentate dai produttori (95,9%). Nel 52,8% delle schede di segnalazione, come altri termini associati alla morte sono stati evidenziati i seguenti: scaduto, impossibilità di procedura di rianimazione e paziente deceduto. Non è stata specificata l'occupazione del segnalatore per 139.436 schede (48,1%); quando specificato, l'occupazione del segnalatore più frequente è risultata quella di medico (58.787 [20,3%]), che probabilmente si riferisce ai medici specialisti che segnalano eventi avversi ai produttori o a medici impiegati dai produttori. I codici prodotto più comuni tra tutte le segnalazioni di eventi avversi sono stati: il dispositivo di assistenza ventricolare con 38.708 segnalazioni, il concentrato (liquido o in polvere) per emodialisi con 25.261 referti, e il dispositivo di occlusione tubarica per via transcervicale, con 14.387 segnalazioni. Sul campione complessivo, la percentuale di segnalazioni con decessi non classificati come decessi è stata del 23% (IC95%: 20-25%), a suggerire che circa 31.552 segnalazioni presentavano decessi classificati in altre categorie. Dei 70 termini ricercati, 62 (88,6%) sono stati associati a decessi classificati in altre categorie. L'analisi di tutti i termini impiegati in un totale di 7.951 schede ha evidenziato che le segnalazioni contenenti 18 termini sono risultate avere dimensioni del campione sufficientemente ampie da calcolare gli intervalli di confidenza, e che il termine morte/i è stato associato al numero totale più elevato di segnalazioni in cui il paziente è morto ma è stato classificato come lesione/malfunzionamento/altro/mancante (invece di morte). Per il termine morte/i, la percentuale di tali segnalazioni non classificate come decessi è stata del 12% (IC95%: 9-14%) in base all'analisi di un campione casuale di 600 segnalazioni contenenti il termine morte/i, a suggerire che circa 13.156 segnalazioni con questo termine hanno avuto decessi classificati in altre categorie. In particolare, fra 62 termini, 17 (27,4%) di questi sono risultati avere una percentuale stimata del 100%, il che significa che ogni volta che quel termine veniva usato, il paziente era morto, anche se il segnalatore non aveva classificato il rapporto come morte. In un campione casuale di 1000 segnalazioni non classificate come

morte, la percentuale complessiva di decessi mancati, definita come la percentuale di tutti i decessi classificati in altre categorie, è stata del 17% (IC95%: 16-19%). Il termine con la più alta percentuale di decessi mancati tra i 44 termini rivisti per intero, è stato causa di morte non dichiarata, con un totale di 5 segnalazioni e un tasso di mortalità mancato del 60%. Il termine con la più alta percentuale di decessi mancati tra i 18 termini rivisti parzialmente era pazienti deceduti, che avevano una percentuale di decessi mancati del 70% (IC95%: 69%-70%).

In conclusione, i risultati di questo studio evidenziano che: i) molte delle segnalazioni di eventi avversi per DM, registrate nel database MAUDE della FDA, hanno coinvolto la morte di un paziente, sono classificate in categorie diverse dalla morte; ii) il modulo di segnalazione degli eventi avversi dovrebbe essere rivisto per rendere più chiaro che se la causa della morte di un paziente con un DM è sconosciuta, come spesso accade, dovrebbe comunque essere riportata nella categoria di morte. Considerando che la FDA riesamina solo gli eventi avversi segnalati come decessi di pazienti, il miglioramento dell'accuratezza della segnalazione degli eventi avversi potrebbe aumentare significativamente la sicurezza del paziente.

Parole chiave: morte, dispositivo-vigilanza, evento avverso

Conflitto d'interesse: Alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da ditte farmaceutiche.

Riferimento bibliografico: Lalani C, et al. Reporting of Death in US Food and Drug Administration Medical Device Adverse Event Reports in Categories Other Than Death. JAMA Intern Med. 2021:e213942. doi:10.1001/jamainternmed.2021.3942

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)
Coordinatori	Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova) Dott.ssa Cristina Scavone (Università della Campania) Dott.ssa Barbara Stelitano (Università della Campania) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa)

[Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF](#)

[Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"](#)



Sostieni la Società Italiana di Farmacologia

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