



## Newsletter numero 213 del 15.06.2017

**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

- Passaggio da infliximab originator al biosimilare CT-P13 rispetto alla continuazione del trattamento con infliximab originator (NOR-SWITCH): uno studio clinico di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità
- Lo studio PREgnancy e FERtility (PREFER): uno studio multicentrico italiano di coorte sulla conservazione della fertilità e sui problemi di gravidanza nelle giovani pazienti affette da tumore al seno
- Terapia antiaggregante ed esiti clinici dopo infarto miocardico tra i pazienti in un Database di assicurazione degli USA
- Comparazione tra Trastuzumab emtansine versus capecitabina in associazione con lapatinib, in pazienti con cancro della mammella avanzato, HER2-positivo, precedentemente trattati (EMILIA): un'analisi descrittiva dei risultati della sopravvivenza globale finale in uno studio randomizzato, aperto, di fase tre
- Efficacia nella pratica clinica dell'omalizumab dopo 9 anni di follow-up
- Reazioni avverse da riso rosso fermentato: valutazione dei casi raccolti dal Sistema di Sorveglianza italiano tra il 2002 e il 2015

**Passaggio da infliximab originator al biosimilare CT-P13 rispetto alla continuazione del trattamento con infliximab originator (NOR-SWITCH): uno studio clinico di 52 settimane, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità***A cura del Prof. Giuseppe Nocentini*

In Europa il brevetto per infliximab originator è scaduto nel 2015. Il biosimilare infliximab denominato CT-P13 è stato approvato nel 2013 dall'EMA e nel 2016 dalla FDA. Infliximab originator è stato comparato con CT-P13 nel trattamento dei pazienti con spondilite anchilosante (studio clinico di fase 1) e con artrite reumatoide (fase 3). Tuttavia, seguendo le linee guida per l'approvazione dei biosimilari, CT-P13 è stato approvato per l'utilizzo delle 6 indicazioni dell'infliximab.

In Norvegia è stato stabilito che i pazienti che devono essere trattati per la prima volta con infliximab devono essere trattati con CT-P13. Il risparmio per il servizio sanitario nazionale è stato del 39% (2014) e del 69% (2015). Il risparmio potrebbe essere di gran lunga superiore se si decidesse di passare da infliximab originator a CT-P13 nei pazienti già trattati con infliximab originator. I dati sul passaggio da un farmaco all'altro sono scarsi.

Scopo di questo lavoro è stato quello di effettuare uno studio randomizzato, multicentrico a gruppi paralleli della durata di 52 settimane sui pazienti affetti da ciascuna delle 6 indicazioni dell'infliximab e precedentemente trattati con successo per almeno 6 mesi con infliximab originator. Lo studio ha valutato la non-inferiorità di CT-P13 relativamente a efficacia, sicurezza e immunogenicità in pazienti seguiti da 25 ospedali norvegesi.

Sono stati randomizzati pazienti in trattamento con infliximab affetti da malattia di Crohn, colite ulcerativa, spondiloartrite, artrite reumatoide, artrite psoriasica e psoriasi cronica a placche. I pazienti sono stati randomizzati tramite computer nel rapporto di 1:1 in un gruppo che continuava infliximab originator e in un altro gruppo che passava a CT-P13 in blocchi prefissati di 6 pazienti. Il disegno in doppio cieco ha interessato i pazienti, i medici autori dello studio, gli/le infermieri/e che hanno somministrato il farmaco e il personale che valutava i risultati del trattamento ma non ha interessato lo statistico che ha preparato la randomizzazione, il manager dei dati che ha riportato le sequenze di allocamento nel software e il personale di ciascun sito addetto alla preparazione del farmaco.

La frequenza di somministrazione e la dose è rimasta invariata in ciascun paziente rispetto al trattamento effettuato prima della randomizzazione. I dati relativi alla sicurezza e all'efficacia dello studio sono stati raccolti durante la visita che prevedeva l'infusione del farmaco ogni 4-12 settimane in funzione della frequenza di somministrazione. Prima dell'infusione è stato anche effettuato un prelievo di sangue. Ai pazienti affetti da malattia infiammatoria intestinale è stato anche chiesto un campione di feci.

Outcome primario dello studio è stato il peggioramento della patologia durante il follow-up basato o sui criteri standard utilizzati per la valutazione della gravità della malattia (aumento di più di 3 punti dell'indice "Harvey-Bradshaw" nella malattia di Crohn, più di 3 punti del punteggio "Partial Mayo" nella colite ulcerativa, più di 1,1 punti del punteggio "Ankylosing Spondylitis Disease Activity" nella spondiloartrite, più di 1,2 punti del punteggio "Disease Activity in 28 joints" nella artrite reumatoide e artrite psoriasica e più di 3 punti dell'indice "Psoriasis Area and Severity" nella psoriasi cronica a placche) o sull'opinione maturata dal medico e dal paziente che ha portato a modifiche importanti del trattamento.

Outcome secondari sono stati il tempo trascorso tra la visita di baseline ed il peggioramento, l'abbandono dello studio, stato di salute generale, modifiche nella valutazione globale della malattia da parte del medico o del paziente, modifiche dei livelli di VES e di proteina C reattiva e, nella malattia infiammatoria intestinale, i livelli di calprotectina fecale. Altri outcome secondari sono stati peggioramenti meno gravi di quelli sopra specificati, miglioramenti o remissioni secondo criteri pre-specificati. Infine è stato tenuto conto anche dei pareri dei pazienti rispetto al loro stato di salute secondo i seguenti questionari: "RAND 36-item Short Form Health Survey 1.0" (che valuta la componente fisica e mentale), "EuroQol five dimensions questionnaire" (EQ-5D) e "Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: general health version 2.0" (che valuta l'assenteismo, la perdita di produttività, e l'inabilità rispetto ad attività lavorative). Sono stati somministrati ai pazienti anche questionari specifici per ciascuna malattia.

Per quanto riguarda la sicurezza del trattamento sono stati valutati effetti avversi clinici e deducibili da dati di laboratorio. Inoltre sono state valutate le reazioni da infusione, la concentrazione del farmaco e la presenza di anticorpi anti-infliximab di tipo neutralizzante (cioè in grado di inibire la capacità di binding di infliximab al TNF).

Lo studio è stato progettato in modo da avere il 90% di probabilità di osservare una variazione di efficacia uguale o superiore al 15%.

Il ministero norvegese che ha finanziato lo studio non ha avuto alcun altro ruolo nello studio stesso.

I pazienti reclutati sono stati 498 e quelli randomizzati 482 in 40 centri. I pazienti sono stati precisamente divisi nei 2 gruppi (241 per gruppo). Il 39% dei pazienti trattati erano donne, l'età media dei pazienti trattati era di 48 anni, durata media del trattamento con infliximab originator era di 6,8 anni. I pazienti arruolati sono stati 155 con malattia di Crohn, 93 con colite ulcerativa, 91 con spondiloartrite, 77 con artrite reumatoide, 30 con artrite psoriasica e 35 con psoriasi cronica a placche. La maggior parte dei pazienti presentava una attività di malattia bassa alla baseline.

Peggioramento della malattia è stato osservato in 53 pazienti trattati con infliximab originator (26%) e 61 pazienti trattati con CT-P13 (30%).

La differenza aggiustata di rischio è stata di -4,4% (95% CI da -12,7 a 3,9), dunque all'interno del margine pre-specificato del 15%. Quindi i dati dimostrano che CT-P13 non è inferiore a infliximab originator. Dunque il rischio di peggioramento aggiustato in chi passa al trattamento con CT-P13 è 1,17 (95% CI 0,82-1,52). Nella malattia di Crohn l'efficacia di CT-P13 è risultata inferiore a quella di infliximab originator del 14,3%, percentuale molto vicina al limite pre-specificato di inferiorità. La remissione si è osservata in 123 pazienti (61%) nel gruppo infliximab originator e 126 pazienti nel gruppo CT-P13 (61%). La differenza aggiustata della remissione è stata di 0,6% (95% CI da -7,5 a 8,8).

Le misure composite di attività di malattia sono risultate simili nei 2 gruppi per ciascuna malattia e nell'analisi dell'intero set dei pazienti. Stesso risultato per le variazioni riportate dai pazienti tramite i questionari. Anche gli altri parametri valutati (tempo trascorso prima del peggioramento, sospensione del trattamento e tempo trascorso prima della sospensione del trattamento) sono risultati simili nei 2 gruppi.

Un numero simile di pazienti ha avuto almeno un effetto avverso durante il trattamento (168 nel gruppo infliximab originator e 164 nel gruppo CT-P13). L'evento avverso più frequente è stata una infezione. Hanno avuto una reazione relata all'infusione 10 pazienti nel gruppo infliximab originator e 4 pazienti nel gruppo CT-P13. Hanno avuto una reazione avversa seria 24 pazienti nel gruppo infliximab originator e 21 pazienti nel gruppo CT-P13 e 9 o 8 pazienti hanno abbandonato lo studio a causa di un effetto avverso.

Le concentrazioni del farmaco sono risultate simili nei 2 gruppi. Anticorpi neutralizzanti sono stati osservati in 26 pazienti nel gruppo infliximab originator e 30 pazienti nel gruppo CT-P13 alla baseline. La comparsa di anticorpi neutralizzanti durante le 52 settimane di trattamento è avvenuta in 17 pazienti nel gruppo infliximab originator e 19 pazienti nel gruppo CT-P13.

Dunque, questo studio dimostra che il passaggio da infliximab originator a CT-P13 per motivi non medici (risparmio economico) non danneggia il paziente. Al contrario, nel secondo anno di estensione dello studio PLANETAS è stato osservato un notevole aumento della percentuale di effetti avversi correlati al trattamento nel gruppo CT-P13. Inoltre, nel registro DANBIO, il 6% dei pazienti passati a CT-P13 ha sospeso il trattamento con questo farmaco a causa di effetti avversi o mancanza di efficacia. Gli autori del presente studio ritengono però che il loro studio è stato disegnato meglio e, dunque, i loro dati sono più credibili.

La forza di questo studio è il disegno, il finanziatore pubblico che, dunque, esclude le case farmaceutiche dalla pianificazione ed effettuazione dello studio. I farmaci somministrati sono stati quelli disponibili tramite il servizio sanitario nazionale.

Un limite dello studio è stato quello di non aver previsto una numerosità tale da dimostrare la non-inferiorità del CT-P13 in ciascun gruppo di pazienti. Un altro punto discutibile è che il cut-off del peggioramento è stato definito per ciascuna malattia in modo differente, ma poi i dati sono stati messi insieme. Ovviamente il cut-off per ciascuna malattia è stato basato su misure ben stabilite di attività di malattia. Altro problema è il fatto che lo studio non ha potuto prevedere un doppio-cieco assoluto. Altro limite presente in ogni studio è la possibilità che pazienti con una attività di malattia inferiore, anche se non misurabile, siano stati attribuiti più frequentemente ad un gruppo, con conseguente differente rischio di ricaduta a prescindere dal

tipo di trattamento. Infine il margine di non-inferiorità (15%) è discutibile per quanto condiviso dagli investigatori del trial PLANETRA, dall'agenzia Norvegese e dall'EMA.

In conclusione, il trial NOR-SWITCH ha dimostrato che il passaggio da infliximab originator a CT-P13 non è inferiore dal punto di vista dell'efficacia rispetto alla continuazione del trattamento con infliximab originator. Non è stata osservata neanche una differenza nella sicurezza e nella immunogenicità dei 2 farmaci. Dunque, lo studio suggerisce che i pazienti possono passare dal trattamento con infliximab originator a CT-P13 senza alcun problema.

**Conflitti di interesse:** lo studio è stato finanziato dal governo norvegese. Tutti gli autori hanno ricevuto finanziamenti o pagamenti per prestazioni da diverse case farmaceutiche.

**Parole chiave:** infliximab, biosimilare, studio clinico NOR-SWITCH.

#### Riferimenti bibliografici

Jørgensen KK et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 May 11 [Epub ahead of print].

### Lo studio PREgnancy e FERtility (PREFER): uno studio multicentrico italiano di coorte sulla conservazione della fertilità e sui problemi di gravidanza nelle giovani pazienti affette da tumore al seno

A cura della Dott.ssa Ilaria Campesi

Nelle donne fertili, il cancro al seno è la malattia più comune, con circa l'11% di nuovi casi diagnosticati ogni anno nei pazienti di età superiore ai 45 anni. Il cancro al seno diagnosticato in giovane età è aggravato da problemi di fertilità e di gravidanza che possono contribuire alla grande sofferenza psicosociale osservata in questi pazienti. Le giovani pazienti affette da tumore al seno hanno un rischio maggiore di sviluppare sottotipi biologicamente aggressivi di tumori. Di conseguenza, spesso hanno bisogno e ricevono trattamenti multimodali che possono essere associati a effetti collaterali significativi come una perdita temporanea o permanente della funzione gonadica e successiva sterilità. Al momento della diagnosi del cancro al seno, circa il 50% dei pazienti è preoccupato per il possibile rischio di insufficienza precoce dell'ovario e dell'infertilità correlati al trattamento e sono interessati a mantenere la fertilità e la capacità di riproduzione futura. La crioconservazione degli embrioni e/o degli ovociti, la crioconservazione del tessuto ovarico e l'uso della soppressione ovarica temporanea con analoghi dell'ormone rilasciante l'ormone luteinizzante (LHRHa) durante la chemioterapia sono le opzioni disponibili per preservare la fertilità nei pazienti affetti da cancro al seno.

Al momento della diagnosi del cancro, circa il 50% dei giovani pazienti affetti da tumore al seno è disposto a rimanere incinta dopo aver completato la terapia. Tuttavia, i pazienti affetti da tumore al seno hanno la minima probabilità di avere una successiva gravidanza, pari a circa il 67% in meno rispetto alla popolazione generale. Inoltre, tra i medici, c'è ancora un errore generale sul possibile effetto negativo prognostico della gravidanza nei pazienti con cancro al seno che è una malattia ormonale e sul possibile impatto negativo dei precedenti trattamenti antitumorali sugli esiti di gravidanza. I dati disponibili sull'argomento non supportano questa preoccupazione e la gravidanza dopo il cancro al seno non dovrebbe in linea di principio essere scoraggiata ma deve essere monitorata da vicino. Il tumore al seno associato alla gravidanza è definito come il cancro al seno diagnosticato durante la gravidanza o entro un anno dal parto. Il cancro al seno complica tra 1/3000 a 1/10000 gravidanze e rappresenta la malattia più frequente diagnosticata tra le donne in gravidanza. Inoltre, nei paesi occidentali, c'è un trend attuale di posticipare la gravidanza in un secondo momento: un recente studio italiano in una coorte di più di 2000 donne ha mostrato che l'età materna media era di 33 anni con circa il 40% delle gravidanze che si verificano dopo l'età di 35 anni.

Nonostante diversi progressi nel campo, ci sono ancora molteplici esigenze e barriere non soddisfatte nel discutere e affrontare queste preoccupazioni.

Lo studio PREFER ha lo scopo di affrontare le sfide significative relative alla fertilità e ai

problemi di gravidanza, ed è stato sviluppato come un programma nazionale completo per ottimizzare la cura e migliorare la conoscenza in questi temi.

Lo studio PREFER è uno studio prospettico di coorte condotto in diversi istituti italiani affiliati al gruppo Gruppo Italiano Mammella (GIM), con lo scopo di ottimizzare la cura e migliorare la conoscenza sulla conservazione della fertilità e la gestione della gravidanza valutando il modello di cura e i risultati clinici dei pazienti affetti da tumore al seno che devono affrontare questi problemi. È composto da due studi distinti: PREFER-FERTILITY e PREFER-PREGNANCY. Lo studio PREFER-FERTILITY è uno studio prospettico di coorte progettato per ottenere e centralizzare i dati sulle preferenze e le scelte di giovani pazienti affette da tumore sulle strategie di conservazione della fertilità disponibili in Italia nonché per valutare i risultati delle donne sottoposte a una o più di queste opzioni in termini di successo e sicurezza delle tecniche.

Normalmente, prima dell'inizio dei trattamenti sistemici, gli oncologi rendono le giovani donne con carcinoma mammario di recente diagnosticato consapevoli del potenziale impatto negativo delle terapie antitumorali sulla funzionalità ovarica e sulla fertilità e valutano il loro interesse per la conservazione della funzione ovarica e/o della fertilità. A causa del basso tasso di successo delle procedure di crioconservazione nelle donne di età superiore ai 40 anni, alle pazienti di età compresa tra i 41 e 45 anni viene proposta solamente la temporanea soppressione dell'ovaio con LHRHa durante la chemioterapia. Nei pazienti diagnosticati a 40 anni di età e più giovani, sono offerti sia l'uso della soppressione ovarica temporanea con LHRHa durante la chemioterapia sia una consulenza riproduttiva completa per accedere alle procedure di crioconservazione. La scelta tra queste due possibilità non è mutualmente esclusiva, in quanto più di una tecnica può essere applicata nello stesso paziente. I pazienti che sono potenzialmente interessati alle opzioni di crioconservazione sono quindi indirizzate alle unità riproduttive per ulteriori consulenze complete sulla possibilità di sottoporsi a crioconservazione di ovociti o tessuto ovarico.

Lo studio PREFER-FERTILITY sta arruolando pazienti in premenopausa di età compresa tra i 18 e 45 anni, diagnosticati con tumore della mammella non metastatico, candidati alla chemioterapia adiuvante (neo) e non precedentemente esposti a terapie antitumorali. L'obiettivo principale è quello di ottenere e centralizzare i dati sulle preferenze e le scelte dei pazienti verso le procedure disponibili sulla conservazione della fertilità. Il successo e la sicurezza di queste strategie e i cambiamenti ormonali durante la chemioterapia e il follow-up dello studio sono obiettivi secondari. Lo studio PREFER-FERTILITY è stato inizialmente attivato nel centro di coordinamento nel novembre 2012. Per consentire un tempo sufficiente per valutare la fattibilità del progetto, l'apertura agli altri centri è iniziata circa due anni dopo l'inizio dello studio (marzo 2015). Il periodo iniziale di reclutamento è di 5 anni e i pazienti rimarranno in follow-up attivo fino a 15 anni. Si stanno raccogliendo le caratteristiche demografiche e tumorali del paziente con particolare attenzione alle seguenti informazioni: la storia mestruale, la presenza di qualsiasi malattia ginecologica preesistente e il trattamento ricevuto, lo stato di parità, i trattamenti ormonali precedenti o l'uso precoce della tecnologia riproduttiva assistita per l'infertilità. Successivamente, verranno raccolti dati sui tipi di procedure di conservazione della fertilità offerte al momento della diagnosi del cancro, i tipi di quelli accettati e rifiutati dai pazienti, inclusi i motivi di rifiuto. Per i pazienti sottoposti a procedure di crioconservazione di ovociti verranno raccolti informazioni sul protocollo utilizzato per la stimolazione ovarica controllata, la risposta dei pazienti al trattamento e il successo delle procedure in termini di qualità e quantità di oociti raccolti e crioconservati. Infine, lo studio raccoglierà i dati sulle terapie antitumorali ricevute, i cambiamenti ormonali, la funzione mestruale e le gravidanze durante il trattamento e il follow-up dello studio, lo stato di malattia e la data dell'ultimo follow-up o della morte.

Lo studio PREFER-PREGNANCY è uno studio prospettico di coorte progettato per ottenere e centralizzare i dati su due principali argomenti: 1) i risultati clinici dei sopravvissuti al cancro della mammella che raggiungono una gravidanza dopo la diagnosi precoce e il trattamento del cancro al seno, compresi i risultati delle loro gravidanze; 2) la gestione del tumore al seno associato alla gravidanza, compresa la cura fetale, ostetrica e pediatrica dei bambini nati dopo la precedente esposizione all'utero ai trattamenti anti-cancro e dei risultati a lungo termine di sopravvivenza di questi pazienti.

Per questo tipo di pazienti non esistono delle specifiche linee guida, ma l'unica raccomandazione è che, una volta che la gravidanza sia avvenuta, l'induzione dell'aborto non ha alcun ruolo terapeutico e deve essere fortemente scoraggiata. Inoltre, nei pazienti con malattia endocrino-sensibile, l'interruzione della terapia endocrina al di fuori di uno studio clinico è controindicata.

Lo studio PREFER-PREGNANCY sta arruolando pazienti con diagnosi di cancro al seno durante la gravidanza o entro 1 anno dal parto (cioè con tumore al seno associato alla gravidanza) o sopravvissuti che raggiungono una gravidanza dopo la diagnosi precoce e il trattamento per il cancro al seno. Nello studio PREFER-PREGNANCY, i pazienti che presentano malattia metastatica de novo non sono esclusi. Gli unici criteri di esclusione sono l'incapacità di fornire consenso scritto e l'esistenza di gravi disturbi psichiatrici.

Gli obiettivi primari sono quello di ottenere e centralizzare i dati sulla gestione e sui risultati clinici di queste donne. I risultati di sopravvivenza dei pazienti e la cura fetale, ostetrica e pediatrica dei loro figli sono obiettivi secondari.

Lo studio PREFER-PREGNANCY, attivato nel maggio 2013, prevede un primo periodo di reclutamento di 5 anni e i pazienti rimarranno in follow-up attivo fino a 15 anni.

Lo studio PREFER fornisce un'occasione unica per sostenere e migliorare la consulenza sulla fertilità oncologica in Italia e per esplorare la reale necessità di procedure di conservazione della fertilità.

**Parole chiave:** fertilità, gravidanza, tumore al seno, studio retrospettivo

**Conflitto di interesse:** uno degli autori riceve un onorario da una casa farmaceutica, mentre gli altri non presentano conflitto di interesse

**Riferimento bibliografico:**

Lambertini M. et al. The PREGnancy and FERtility (PREFER) study: an Italian multicenter prospective cohort study on fertility preservation and pregnancy issues in young breast cancer patients. BMC Cancer (2017) 17:346.

**Terapia antiaggregante ed esiti clinici dopo infarto miocardico tra i pazienti in un Database di assicurazione degli USA**

*A cura del Dott. Luca Gallelli*

La malattia cardiovascolare è la principale causa di morte al mondo. L'infarto miocardico acuto (IMA) rappresenta la metà di tutte le morti correlate all'apparato cardiovascolare. La sopravvivenza all'IMA si associa ad un incremento dei costi sociali e sanitari. In tali pazienti, gli inibitori piastrinici, come l'aspirina e le tienopiridine, iniziati in ospedale riducono il tasso di eventi trombotici e lo sviluppo di nuovi infarti.

L'aspirina rappresenta la prima scelta di trattamento ed efficace nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, e l'utilizzo a lungo termine riduce lo sviluppo di eventi vascolari di circa il 25%. Oltre all'aspirina, il clopidogrel è anche raccomandato nella prevenzione secondaria in pazienti con IMA. Tuttavia, terapie più potenti e di lunga durata possono ridurre il rischio di eventi trombotici ricorrenti.

Lo scopo di questo studio è stato quello di descrivere le caratteristiche cliniche e demografiche associate ad un aumento del rischio cardiovascolare nei pazienti con IMA in trattamento con clopidogrel.

E' stata effettuata uno studio retrospettivo analizzando i dati dei pazienti presenti in un database assicurativo americano denominato "Truven Health Analytics MarketScan Research Databases". Lo studio ha arruolato pazienti con età > 18 anni, ospedalizzati per IMA tra il 2008 ed il 2010 ed iscritti nel database assicurativo per almeno 12 mesi (periodo di riferimento). L'iscrizione continua è stata definita come nessun divario di iscrizioni osservato superiore a 45 giorni. Sono stati, invece, esclusi dallo studio i pazienti con anamnesi positiva per ictus,

attacchi ischemici transitori (TIA), sanguinamenti o uso di anticoagulanti. I pazienti arruolati sono stati seguiti per un anno. L'endpoint primario dello studio era la comparsa di ictus e nuovi episodi di IMA, mentre sono rientrati tra gli endpoint secondari il numero di eventi di rivascolarizzazione coronarica.

Dall'analisi del database nel periodo in esame è emerso che 123.377 pazienti erano stati ospedalizzati per IMA. Escludendo i pazienti con anamnesi positiva per ictus, TIA, sanguinamento severo ed uso di anticoagulanti orali, erano arruolabili 82.287 pazienti. Di questi 33.946 (41%) erano pazienti con post-IMA trattati con clopidogrel e sono stati inclusi nella analisi finale. I pazienti analizzati (33.946) erano maggiormente maschi (71,3%) e presentavano una età media di 61,3±12,5 (deviazione standard) anni. Il 56,3% di tali pazienti era iperteso ed il 40,3% era in terapia con farmaci ipocolesterolemizzanti. Al follow-up si sono registrati: 684 casi di nuovi IMA (rischio a 1 anno: 2%), e circa 1/3 di questi sono comparsi nella prima settimana di trattamento; 124 eventi di ictus (rischio a 1 anno: 0,4%). La rivascolarizzazione coronarica è stata eseguita in 2780 soggetti (rischio a 1 anno: 8,9%).

L'analisi dei dati della popolazione ha documentato che angina, diabete ed insufficienza renale erano significativamente correlati con un nuovo sviluppo di IMA o ictus. I gruppi di età più giovani erano associati con una maggiore probabilità di rivascolarizzazione coronarica rispetto ai soggetti con età >75 anni.

Questo studio suggerisce che esiste un rischio residuo cardiovascolare, anche se relativamente basso, nei pazienti post-IMA trattati con clopidogrel in prevenzione secondaria. Inoltre, i pazienti post-IMA con angina, diabete o compromissione della funzionalità renale sono a maggior rischio di recidive di IMA o stroke e possono beneficiare di trattamento più aggressive.

**Parole chiave:** IMA, stroke, clopidogrel, database assicurativo

#### **Conflitto di interessi**

Questo studio è stato finanziato da Merck & Co che ha rivisto la versione finale del lavoro, ma le opinioni espresse nel lavoro sono quelle degli autori e non riflettono necessariamente quelle dell'Azienda.

#### **Riferimenti bibliografici**

Patel et al. Antiplatelet Therapy and Clinical Outcomes Following Myocardial Infarction Among Patients in a U.S. Employer-Based Insurance Database. JMCP June 2017 Vol. 23, No. 6.

**Comparazione tra Trastuzumab emtansine versus capecitabina in associazione con lapatinib, in pazienti con cancro della mammella avanzato, HER2-positivo, precedentemente trattati (EMILIA): un'analisi descrittiva dei risultati della sopravvivenza globale finale in uno studio randomizzato, aperto, di fase tre**

*A cura della Prof.ssa Angela Ianaro*

L'amplificazione del gene HER2 o la sovra-espressione del recettore HER2 si verifica in circa il 20% dei casi di cancro della mammella ed è stata associata ad un decorso più aggressivo della malattia ed a una diminuzione della sopravvivenza globale (OS). L'associazione del trastuzumab alla chemioterapia o del trastuzumab più pertuzumab alla chemioterapia hanno migliorato la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la OS nel trattamento di prima linea del cancro della mammella, tuttavia poche terapie hanno mostrato benefici significativi nella terapia di seconda linea dopo l'utilizzo di questi agenti. Trastuzumab-emtansine è un anticorpo-farmaco coniugato che contiene trastuzumab, un anticorpo monoclonale umanizzato legato in modo covalente a DM1, un inibitore dei microtubuli ad azione citotossica. Il farmaco è stato approvato in molti Paesi del mondo per il trattamento del cancro della mammella HER2-positivo in pazienti che avevano precedentemente ricevuto trastuzumab ed un taxano (separatamente o in combinazione) o avevano sviluppato una recidiva entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante. L'approvazione di questo farmaco è basata sui dati di sopravvivenza libera da progressione (PFS) e di sopravvivenza globale (OS) dello studio di fase

3 EMILIA paragonati con capecitabina più lapatinib in pazienti che avevano precedentemente ricevuto trastuzumab ed un taxano.

Scopo di questo studio di analisi descrittiva è stato quello di valutare la sopravvivenza globale finale dello studio EMILIA.

Lo studio EMILIA era uno studio di fase 3 condotto tra febbraio 2009 e ottobre 2011, randomizzato, internazionale, aperto. I pazienti eleggibili erano uomini e donne di età pari o superiore a 18 anni con cancro della mammella HER-2 positivo e che presentavano una malattia valutabile secondo il "Response Evaluation Criteria in Solid Tumors" (RECIST) versione 1.0, oppure una malattia valutabile ma non misurabile e un punteggio pari a 0 o 1 in accordo con l' Eastern Cooperative Oncology Group. I pazienti arruolati (991) erano assegnati mediante randomizzazione (1:1) al gruppo trastuzumab-emtansine (3,6 mg/kg i.v. ogni 3 settimane) (n=495) o al gruppo controllo (capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> mediante auto-somministrazione orale due volte al giorno nei giorni 1-14 di un ciclo di 21 giorni, in aggiunta a lapatinib 1250 mg p.o. una volta al giorno nei giorni 1-21) (controllo; n=496). La randomizzazione era stratificata per regioni del mondo (USA vs Europe occidentale vs altri paesi), per numero di precedenti regimi di chemioterapia, per tumore non operabile, localmente avanzato o metastatico (0 o 1 vs >1), viscerale vs non-viscerale. Gli endpoints co-primari erano la PFS e la OS (mediante valutazione di un comitato indipendente). L'efficacia era analizzata nella popolazione intention-to-treat; la sicurezza era valutata in tutti i pazienti che ricevevano almeno una dose dei farmaci oggetto dello studio, con i pazienti analizzati secondo il trattamento che avevano effettivamente ricevuto. In questa analisi descrittiva finale la mediana della sopravvivenza globale risultava maggiore con trastuzumab emtansine rispetto al controllo (29,9 mesi [95% CI 26,3-34,1] vs 25,9 mesi [95% CI 22,7-28,3]; il rischio relativo era di 0,75 [95% CI 0,64-0,88]). Dei 496 pazienti del gruppo controllo 136 (27%) sono passati al gruppo trastuzumab emtansine dopo la seconda analisi intermedia di OS (la mediana della durata del follow-up era di 24,1 mesi [IQR 19,5-26,1]). Dei pazienti originariamente assegnati al gruppo trastuzumab emtansine, 254 (51%) dei 495 ricevevano capecitabina e 241 [49%] lapatinib (separatamente o in combinazione) dopo l'interruzione dello studio. Nella popolazione non a rischio (488 pazienti trattati con capecitabina più lapatinib, 490 pazienti trattati con trastuzumab emtansine), si sono verificati meno eventi avversi di grado 3 o superiore con trastuzumab emtansine (233 [48%] di 490) rispetto al gruppo di controllo con capecitabina più lapatinib (291 [60%] di 488). Nel gruppo di controllo l'evento avverso di grado 3 più frequentemente riportato era diarrea (103 [21%] di 488 pazienti) seguito da eritrodissiestesia palmo-plantare (EPP) (87 [18%]), e vomito (24 [5%]). Il profilo di sicurezza del trastuzumab emtansine era simile a quello precedentemente riportato; gli eventi avversi di grado 3 o superiore più frequentemente riportati erano trombocitopenia (70 [14%] di 490), aumento dei livelli di aspartato aminotransferasi (22 [5%]), e anemia (19 [4%]). Nove pazienti sono morti a causa degli eventi avversi; cinque di queste morti erano valutate come conseguenza del trattamento (due nel gruppo di controllo [coronaropatie e disfunzione multiorgano] e tre nel gruppo trastuzumab emtansine [encefalopatia metabolica, sepsi neutropenica, e leucemia mieloide acuta]).

Questa analisi descrittiva della OS finale nello studio EMILIA mostra che il trastuzumab emtansine migliora la OS in pazienti con cancro della mammella HER2-positivo metastatico precedentemente trattati anche in presenza di scambio del trattamento. Il profilo di sicurezza era simile a quello riportato in analisi precedenti confermando che il trastuzumab emtansine è un trattamento efficace e tollerabile in questa popolazione di pazienti.

**Riferimento bibliografico:** Véronique Diéras, David Miles, Sunil Verma, Mark Pegram, Manfred Welslau, José Baselga, Ian E Krop, Kim Blackwell, Silke Hoersch, Jin Xu, Marjorie Green, Luca Gianni. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet oncology*, 2017, S1470-2045(17)30312-1.

**Conflitto di interessi:** VD è stata consulente per: F Hoffmann-La Roche/Genentech, Novartis/GlaxoSmithKline, Abbvie, e Pfizer. DM è stato consulente per F Hoffmann-La Roche/Genentech. MP è stato consulente per Genentech. Il suo Istituto ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da

Genentech. MW è stato consulente per F Hoffmann-La Roche, Novartis, AstraZeneca, Janssen, Lilly, e Bristol-Myers Squibb. IEK's Istituto ha ricevuto finanziamenti per la ricerca da Genentech. KB è stato consulente per F Hoffmann-La Roche/Genentech, Novartis, Puma, Amgen, AstraZeneca, Celgene, Eli Lilly, Eisai, GE Healthcare, Hospira, Pfizer, Rockwell, Spectrum, Incyte, Sandoz, Janssen, e Bayer. KB ha anche ricevuto finanziamenti per la ricerca da Genentech, Novartis, Pfizer, e Celgene. SH è un dipendente di CRO KOEHLER-eClinical (F Hoffmann-La Roche). JX e MG sono dipendenti di Genentech e possiedono azioni della F Hoffmann-La Roche. LG ha ricevuto compensi personali da F Hoffmann-La Roche/Genentech, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, Boehringer Ingelheim, Celgene, Tahio, Onkaido, e Tiziana. SV e JB dichiarano assenza di conflitto di interessi.

### **Efficacia nella pratica clinica dell'omalizumab dopo 9 anni di follow-up**

*A cura del Dott. Andrea Ballerini*

L'asma grave colpisce circa il 10% dei pazienti con asma ed è associata ad un elevato rischio d'ospedalizzazione e morbilità, oltre ad un incremento sostanziale dell'utilizzo delle risorse sanitarie e l'impatto negativo sulla qualità della vita (QOL). Generalmente, la gestione del paziente a lungo termine è incentrata sul controllo degli aspetti clinici della malattia. Tuttavia, nonostante siano disponibili linee guida per la valutazione, la classificazione e la gestione dell'asma, la maggior parte dei pazienti con asma grave ha ancora un controllo sub-ottimale. Anche l'utilizzo di terapie combinate con corticosteroidi inalatori (ICS) e broncodilatatori non risulta efficace in certi fenotipi.

L'omalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato e ricombinate anti-immunoglobulina E (IgE) che inibisce il legame di IgE ai recettori ad alta affinità ed è utilizzato come trattamento aggiuntivo ai ICS e  $\beta_2$  agonisti a lunga durata (LABA) in pazienti con controllo subottimale. La sua efficacia è stata dimostrata sia in studi clinici di fase III che in meta-analisi. Abraham et al. hanno recentemente effettuato una revisione sistematica e meta-analisi degli studi di efficacia "nella vita reale" sull'utilizzo di omalizumab in pazienti adulti con grave asma allergico, concludendo che coloro che presentano una risposta iniziale positiva hanno più possibilità di mostrare una risposta al trattamento sostenuta e benefici nei sintomi clinici, nella QOL, ed una conseguente diminuzione dell'utilizzo delle risorse sanitarie. Un altro studio simile di Lai et al. ha mostrato che nonostante l'omalizumab sia associato a costi superiori rispetto alle terapie convenzionali, sembra essere efficace in termini di costi nei pazienti con asma allergico grave. Poiché i pazienti con asma grave richiedono terapia cronica, l'efficacia e la sicurezza di omalizumab a lungo termine restano preoccupanti per molti. Mentre diverse indagini hanno esaminato l'efficacia e la sicurezza di omalizumab, la maggior parte degli studi ha valutato un periodo relativamente breve (<1 anno). Mentre questi studi hanno generalmente riportato risultati favorevoli, i dati a lungo termine sull'utilizzo di omalizumab in pazienti con asma grave sono pressoché assenti.

Questo lavoro è l'estensione di un precedente studio clinico internazionale che aveva valutato l'efficacia di 4 anni di trattamento con omalizumab in 11 pazienti con grave asma allergico persistente. Qui vengono descritti gli 8 pazienti che hanno continuato la terapia con omalizumab ed il follow-up clinico per 9 anni.

L'obiettivo primario di questo studio retrospettivo ed osservazionale era di valutare la persistenza della risposta al trattamento con omalizumab somministrato come terapia aggiuntiva in pazienti con inadeguato controllo dell'asma nonostante il trattamento secondo la fase IV delle linee guida del GINA. Sono state monitorate la sicurezza e la tollerabilità dell'omalizumab. Questo studio è stato approvato dal comitato etico locale.

L'efficacia della terapia è stata valutata con il questionario per la QOL (Asthma Quality of Life Questionnaire, AQLQ). L'AQLQ è composto da 32 domande comprendenti 4 domini: limitazione dell'attività, sintomi, stimoli ambientali e funzione emotiva. È stato utilizzato un indice generale di riepilogo, che consiste nella media delle risposte ai 32 elementi del questionario (punteggio totale). Durante il periodo di studio sono stati documentati tutti gli episodi di esacerbazioni gravi o lievi. Le esacerbazioni gravi sono state classificate rispettivamente come richiedenti steroidi sistemici, ospedalizzazione o visite al dipartimento di emergenza.

Le esacerbazioni lievi o moderate d'asma sono invece state classificate come quelle che richiedevano un trattamento a casa o ambulatoriale. La funzione polmonare è stata valutata misurando il volume iniziale di espirazione forzata in 1 secondo (FEV1).

L'età media degli 8 pazienti considerati al momento dell'inizio dello studio clinico era  $43 \pm 9$  anni e 5 erano maschi. Il livello totale di IgE alla diagnosi era  $201,58 \pm 104,19$  UI/mL ( $68,07-364,20$  UI/mL). All'inizio, tutti i pazienti sono stati trattati con alte dosi di ICS (beclometasone dipropionato o dosaggi di steroidi equivalenti) e con LABA (presi separatamente o come una combinazione a dosaggio fisso). La dose media di ICS era di  $1125 \pm 353$  µg/die.

Sia il questionario AQLQ che il FEV1 hanno mostrato miglioramenti a 4 e 9 anni, dimostrando la continuata efficacia di omalizumab nel lungo termine. I valori mediani di AQLQ e FEV1 a 4 anni sono stati rispettivamente 5,5 e 82,0% rispetto a 5,9 e 85,5% a 9 anni, entrambi significativamente aumentati rispetto ai valori iniziali. Inoltre, dopo 9 anni, il numero medio annuo di esacerbazioni gravi è stato di 0,63 rispetto a 5 (nell'anno precedentemente all'arruolamento). Considerando le esacerbazioni lievi e moderate combinate, il loro numero medio annuo a 9 anni era di 0,88. Alla fine del follow-up, 7 pazienti hanno continuato ad usare LABA e ICS (1 paziente con dose alta, 2 con dosi medie e 5 con basse dosi). A 32 settimane, 2 e 6 pazienti utilizzavano dosi di ICS alte e medie rispettivamente, rispetto a 2 e 5 pazienti a 4 anni. Questo ha dimostrato una tendenza verso la diminuzione dell'uso di ICS durante il follow-up.

Dopo 9 anni, non sono stati riscontrati problemi di sicurezza associati alla terapia con omalizumab quali cambiamenti nei parametri epatici, renali o ematologici. Inoltre, negli ultimi 5 anni non sono state documentate ospedalizzazioni connesse ad attacchi d'asma grave o visite in reparti d'emergenza.

In una recente revisione sistematica e meta-analisi, Lai et al. hanno mostrato che il trattamento con omalizumab per almeno 52 settimane è efficace ed associato ad un profilo di sicurezza accettabile in pazienti con asma allergico persistente incontrollato. Inoltre, l'omalizumab è stato associato a maggiori costi rispetto alla terapia convenzionale, ma è risultato conveniente se usato nei pazienti con grave asma allergico. La revisione sistematica effettuata da Abraham et al. è giunta a conclusioni simili. Il miglioramento della QOL con omalizumab è stata anche dimostrata in un recente studio di 24 settimane in 616 pazienti cinesi con asma allergico persistente moderato-grave.

Una limitazione del presente studio è legata al piccolo numero di pazienti seguiti, inizialmente selezionati sulla base di criteri restrittivi in una sperimentazione clinica. I pazienti inclusi avevano tutti in comune l'origine e l'etnia (caucasici di origine italiana) e sono stati trattati in un singolo centro.

La maggior parte degli studi nella pratica clinica comune ha confermato che il trattamento con omalizumab migliora significativamente sia i parametri oggettivi che soggettivi della funzione polmonare e migliora notevolmente il controllo dell'asma nei pazienti con asma allergico grave. Il miglioramento del controllo della patologia è anche associato ad una riduzione delle esacerbazioni severe a lungo termine, nonché una riduzione della necessità di corticosteroidi sistemici e di altri farmaci.

Questo studio ha confermato l'efficacia e la sicurezza della terapia con omalizumab in aggiunta a corticosteroidi inalatori e broncodilatatori per 9 anni di trattamento.

**Parole chiave:**

Asma allergica, Omalizumab, Terapia Cronica, Efficacia.

**Conflitto di interessi:**

Gli autori hanno dichiarato assenza di conflitto di interessi.

**Riferimenti bibliografici:**

Menzella F, Galeone C, Formisano D, Castagnetti C, Ruggiero P, Simonazzi A, Zucchi L. Real-life Efficacy of Omalizumab After 9 Years of Follow-up. Allergy Asthma Immunol Res. 2017 Jul;9(4):368-372. doi: 10.4168/aair.2017.9.4.368.

**Reazioni avverse da riso rosso fermentato: valutazione dei casi raccolti dal Sistema di Sorveglianza italiano tra il 2002 e il 2015***A cura della Dott.ssa Lara Testai*

Il riso rosso fermentato, noto alla medicina tradizionale cinese con il nome di red Koji, è ottenuto facendo fermentare il riso con un fungo del genere *Monascus*, principalmente il *purpureus* (fam. Aspegillaceae). Durante la fermentazione viene prodotto un pigmento rosso, che dà il caratteristico colore al riso e una serie di monacoline, che rappresentano i principi responsabili dell'attività farmacologica.

Nella tradizione cinese, il riso rosso fermentato viene usato come additivo alimentare per colorare la carne, il pesce e la soia; oltre che come rimedio per migliorare la digestione e la circolazione del sangue. Diversi trial clinici dimostrano l'efficacia del riso rosso fermentato nell'abbassare i livelli dei parametri lipidici in pazienti intolleranti alle statine. Tale attività è appunto imputata alla presenza delle monacoline, principalmente la monacolina K, che è chimicamente identica alla lovastatina, responsabile dell'inibizione dell'enzima idrossi-metilglutaril-CoA reduttasi. Si stima che una dose di riso rosso fermentato contenente da 4 a 7 mg di monacolina K può contribuire ad abbassare i valori di colesterolo quanto 20-40 mg di lovastatina, grazie probabilmente alla presenza di altre monacoline attive e alla migliore biodisponibilità quando somministrato come tale piuttosto che come principio attivo purificato. Generalmente questo integratore è considerato ben tollerato e consigliato ai pazienti intolleranti alle statine; tuttavia una recente meta-analisi di 20 studi rileva che la sicurezza è spesso poco valutata e gli eventi avversi sottovalutati e rappresentati spesso da miopatie e tossicità epatica.

Il presente lavoro analizza le sospette reazioni avverse raccolte dopo trattamento con riso rosso fermentato, pervenute al Sistema di Sorveglianza italiano per i prodotti naturali dal 2002 (anno della sua istituzione) al 2015.

Una commissione di esperti ha valutato le reazioni avverse riportate; inoltre i nessi di causalità tra la reazione avversa riportata e l'integratore a base di riso rosso fermentato sono stati valutati usando la scala adottata dalle linee guida dell'WHO, considerando anche l'associazione con altri integratori o farmaci. Quando possibile il prodotto era acquistato dall'Istituto Superiore di Sanità ed era valutata la presenza di eventuali adulterazioni, contaminanti o presenza di farmaci non dichiarati.

Nel periodo di tempo considerato sono state segnalate al Sistema di Sorveglianza italiano 1261 reazioni avverse, di cui 52 (4,1%) riguardanti integratori alimentari a base di riso rosso fermentato. Relativamente alle segnalazioni, il 71% era fatto da pazienti di sesso femminile e l'età media era di 64 anni, per la maggior parte dei casi si trattava di integratori multi-componenti, consigliati nei casi di ipercolesterolemia.

Tra gli eventi avversi riportati, il più comune (19 casi) era rappresentato da disturbi muscolari, non sempre associati ad incremento di creatin fosfochinasi, sebbene in un caso sia stato riportato anche rhabdomiolisi. Il tempo di manifestazione della reazione era piuttosto variabile, comunque 1/3 dei casi si manifestava entro 30 giorni dall'inizio del trattamento e il 63% dei pazienti lo manifestava entro 2 mesi. Considerando che in alcuni pazienti le preparazioni a base di riso rosso fermentato erano consigliate come opzione alternativa alle statine dopo manifestazioni di intolleranza, questo tipo di reazioni avverse erano considerate come rechallenge positivi ed il nesso di causalità era valutato possibile, probabile e nel caso di rhabdomioliosi certo.

Da 12 pazienti sono stati riportati disturbi gastrointestinali, generalmente non seri che solo in un caso ha richiesto l'ospedalizzazione. Tali reazioni si manifestavano da 2 giorni a 3-4 settimane dopo l'inizio della terapia e scomparivano con l'interruzione di essa. In alcuni casi la reazione era considerata possibile.

Reazioni di tossicità epatica erano segnalate da 10 pazienti, sei dei quali riportavano epatite acuta che richiedeva l'ospedalizzazione; nel 75% dei casi tali reazioni si manifestavano entro 2 mesi dall'inizio del trattamento e in tutti i casi, ad eccezione di uno, il dechallenge era positivo.

Infine in nove casi sono state riportate reazioni cutanee, manifestatesi entro pochi giorni dall'inizio del trattamento. Tuttavia, in un caso si è trattato di una manifestazione di *Pemphigus vulgaris* e visto che il paziente aveva già manifestato questo tipo di reazione diversi

anni prima, il nesso di causalità era considerato improbabile. Improbabile era considerato anche il nesso di causalità di un paziente che aveva ricevuto la vaccinazione pochi giorni prima; gli altri casi erano considerati probabili o possibili.

Il presente lavoro ha mostrato che i prodotti a base di riso rosso fermentato hanno un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello delle statine, in linea con i risultati riportati dall'Agenzia francese Agency for food, environmental and occupational health and safety (ANSES).

Ad ulteriore integrazione dei risultati raccolti dal Sistema di Sorveglianza italiano, gli autori ricordano che un'aumentata esposizione a reazioni avverse da riso rosso fermentato deriva dalla applicazione della legge 136/2012/UE, che autorizza l'uso di integratori ad un dosaggio più alto, portandolo da 3 a 10mg/die. Infine un altro elemento che potrebbe influenzare significativamente la sicurezza e l'efficacia dei preparati a base di riso rosso fermentato è la variabilità nel contenuto di monacolina K, infatti in 600 mg di capsule sono stati trovati quantitativi estremamente variabili, tra 0,10 e 10.09 mg, di principio attivo.

**Parole chiave:** riso rosso fermentato, monacoline, ipercolesterolemia, reazioni avverse.

**Fonte bibliografica:** Mazzanti G, Moro PA, Raschi E, Da Cas R, Menniti-Ippolito F. Adverse reactions to dietary supplements containing red yeast rice: assessment of cases from the Italian surveillance system. Br J Clin Pharmacol. 2017; 83: 894-908.

---

## SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

[http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Vice-Direttore	Prof.ssa Sandra Sigala (Università di Brescia)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (II Università di Napoli), Dott.ssa Ariana Carolina Rosa (Università di Torino)
Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott. Andrea Ballerini (Università di Milano) Dott.ssa Ilaria Campesi (Università di Sassari) Prof. Luca Gallelli (Università di Catanzaro) Prof. Giuseppe Nocentini (Università di Perugia) Prof.ssa Angela Ianaro (Università "Federico II" di Napoli) Dott.ssa Lara Testai (Università di Pisa, GdL SIF di Farmacognosia)

---

**Edicola Virtuale – Pubblicazioni online SIF**

**Archivio newsletter "SIF-Farmaci in Evidenza"**

Contatti: [webmaster@sifweb.org](mailto: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@sigr.it](mailto:sif.informazione@sigr.it); [sif.farmacologia@sigr.it](mailto:sif.farmacologia@sigr.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](http://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](mailto:webmaster@sifweb.org)), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali. Nulla su [http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php), sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

### RICEZIONE NEWSLETTER

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