



**Newsletter numero 290 del 15.01.2021**

---

**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

- Efficacia e sicurezza di un singolo switch da etanercept originator a etanercept biosimilare in una coorte di pazienti con artrite infiammatoria
- Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2
- Tollerabilità degli anticoagulanti orali diretti in gravidanza: studio di coorte retrospettivo
- Valore nutraceutico dello zenzero. Focus sull'azione anti-infiammatoria, analgesica e metabolica del rizoma di Zingiber officinale

**Efficacia e sicurezza di un singolo switch da etanercept originator a etanercept biosimilare in una coorte di pazienti con artrite infiammatoria***A cura della Dottoressa Federica Fraenza*

I biologici sono farmaci altamente efficaci e target-specifici, approvati per il trattamento di molte patologie quali l'uveite, l'osteoporosi, il cancro e le malattie reumatiche (artrite reumatoide, spondiloartrite, artrite psoriasica etc.), per le quali si sono mostrati particolarmente efficaci nel ridurre l'attività di malattia, i dolori articolari, il gonfiore e quindi la progressione del danno. L'alto costo dei farmaci biologici anti-reumatici modificanti la malattia (bDMARD) è il principale fattore che ne limita la prescrizione come terapia di prima linea, nonostante il miglior profilo di efficacia e di tollerabilità. Sebbene il costo sia elevato, i tre principali originator anti-TNF alfa (Humira®, Enbrel® e Remicade®) si sono posizionati tra i primi 20 farmaci della classifica mondiale. La crescita annuale di Humira® nel 2016 è stata del 15%, contabilizzando una vendita pari a 16 miliardi di dollari in tutto il mondo, probabilmente dovuta alle sue numerose indicazioni.

I biologici derivano da cellule viventi attraverso un complesso processo biotecnologico. La natura intrinseca di queste proteine rende quasi impossibile replicare una copia geneticamente esatta di un farmaco biologico, pertanto, i biosimilari sono simili ma non identici al farmaco originator, a causa di differenze nel processo di produzione, inclusi i metodi utilizzati per purificare e stabilizzare le linee cellulari, che influenzano le modifiche post-traduzionali delle proteine (ad esempio la glicosilazione). Ad oggi, sono scaduti i brevetti per 3 anti TNF-alfa (Remicade®/Infliximab, Enbrel®/Etanercept, Humira®/Adalimumab) e per un anti-cellule B (Mabthera®/Rituximab), rendendo disponibili molti biosimilari per il trattamento delle patologie infiammatorie articolari. Diversi studi clinici randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo, hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del passaggio da originator a biosimilare per infliximab, etanercept e adalimumab, approvati dalla FDA per le stesse indicazioni terapeutiche. Tuttavia, nonostante il costo inferiore, lo switch verso i biosimilari è ancora oggetto di dibattito. Poiché i farmaci sono simili ma non identici, i problemi principali, che non possono essere esclusi, sono legati alla comparsa di eventi avversi e alla mancanza di efficacia.

Nonostante l'estrapolazione delle indicazioni sia ancora dibattuta, l'uso dei biosimilari è regolamentato a livello mondiale dalle linee guida locali, qualora la sicurezza e l'efficacia siano dimostrate negli studi clinici per almeno un'indicazione. Inoltre, le agenzie regolatorie richiedono, prima dell'approvazione di un biosimilare, i dati riguardanti l'immunogenicità, provenienti da almeno uno studio clinico che confronta lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco in pazienti precedentemente esposti all'originator.

Alcuni dati hanno dimostrato che il risparmio ottenuto passando ai biosimilari potrebbe consentire una migliore gestione delle risorse del sistema sanitario, migliorando l'assistenza ai pazienti, consentendo un accesso precoce alle cure biologiche e una riduzione del prezzo delle terapie stesse (i biosimilari hanno un costo inferiore del 15-75% rispetto all'originator). Date le proprietà intrinseche dei farmaci biosimilari (che non sono farmaci generici ma bioequivalenti), l'intercambiabilità è una decisione medica in quasi tutti i paesi dell'Europa occidentale e negli USA. Pertanto, questo switch può essere effettuato solo dal medico, al fine di impedire una sostituzione automatica.

In letteratura, diversi studi e dati di real-world hanno analizzato l'impatto a breve termine dello switch da anti-TNF alfa originator verso il suo biosimilare, suggerendo che il profilo di efficacia e sicurezza resta pressoché invariato. Tuttavia, in molti casi, la terapia con il farmaco biosimilare è stata interrotta a causa di una mancanza di efficacia o dell'insorgenza di reazioni avverse. In uno studio olandese, condotto su 192 pazienti, è stata registrata la più alta percentuale di interruzione, pari al 24%. Una sottoanalisi dei suoi dati ha mostrato che l'interruzione era principalmente correlata a caratteristiche soggettive, ad esempio le articolazioni dolenti, piuttosto che a variabili oggettive. Questo fenomeno potrebbe essere dovuto a un effetto nocebo e richiederebbe, pertanto, ulteriori indagini. Tuttavia, una revisione critica ha sottolineato che in tale studio sia la coorte di pazienti che i risultati erano sbilanciati, concludendo che, ad oggi, non esiste uno studio che segua correttamente le linee guida della FDA, le quali affermano che dovrebbero essere inclusi e valutati studi clinici randomizzati e in doppio cieco al fine di garantire: (a) l'omogeneità dei gruppi di trattamento e il bias di controllo; (b) un controllo adeguato con la misurazione dei diversi risultati; (c) un'adeguata

analisi statistica con una valutazione solida dei risultati correlati all'immunogenicità; (d) un adeguato follow-up e una valutazione dei risultati individuali rapportati al paziente al fine di supportare definitivamente il passaggio.

In Italia l'AIFA, con un position paper pubblicato nel 2018 su biosimilari e switching, incoraggia i medici a prendere in considerazione i dati provenienti dalla letteratura circa sicurezza ed efficacia dello switch, ricordando il ruolo e la responsabilità che hanno nella sostenibilità economica del sistema sanitario, in quanto i farmaci biologici sono totalmente rimborsati dal sistema sanitario nazionale. Dopo l'autorizzazione dell'EMA, l'AIFA emana un decreto per stabilire la classe e il prezzo del farmaco, successivamente viene concessa l'autorizzazione all'immissione in commercio. Non appena viene emanato questo decreto, ogni regione italiana induce un'asta per l'aggiudicazione di un appalto pubblico tra i diversi produttori. Il vincitore dell'asta è quindi autorizzato a vendere il proprio farmaco nella regione di competenza.

In Piemonte Benepali® si è aggiudicata l'asta contro Enbrel® nel 2017 con una significativa differenza di prezzo. In questa regione, dopo l'approvazione dell'AIFA per il rimborso, è stata istituita una commissione composta da membri del Servizio Farmaceutico Regionale e reumatologi al fine di redigere una guida regionale sulla prescrizione di farmaci in pazienti naïve e in caso di switch. La prescrizione dei biosimilari è altamente raccomandata per i pazienti naïve che necessitano di una terapia target specifica, mentre il passaggio da originator a biosimilare è consigliato per tutti i pazienti trattati con l'originator, ad eccezione di: pazienti con storia di allergia e/o pelle particolarmente ipersensibile, prescrizioni off-label, motivi psicologici, malattia attiva che richiede un trattamento diverso nel breve termine, pazienti pediatrici e donne in gravidanza. Queste raccomandazioni regionali si riferiscono esclusivamente a Etanercept e non precludono in alcun modo la possibilità di prescrivere il biologico di riferimento o il farmaco di sintesi più adatto al singolo paziente nel trattamento della patologia reumatica.

Lo scopo di questo lavoro era valutare l'andamento della malattia dopo il passaggio da etanercept originator (oETA) Enbrel® al suo biosimilare (bETA) Benepali®, in pazienti ricoverati presso l'A.O.U Città della Salute e della Scienza di Torino.

Nei pazienti, trattati inizialmente con oETA, è stato effettuato lo switch terapeutico con bETA. Come suggerito da un documento regionale, sono stati esclusi i pazienti off-label (donne in gravidanza e pazienti pediatrici), i pazienti con storia di allergia, i pazienti non in remissione né in bassa attività di malattia, i pazienti con problemi psicologici che impediscono un cambiamento del trattamento e quelli che hanno rifiutato lo switch. Al momento dello switch terapeutico, ogni paziente è stato informato sulle caratteristiche dei biosimilari, sui dati presenti in letteratura e sulla possibilità di tornare all'originator se necessario. Quasi tutti i pazienti hanno accettato lo switch. È stata effettuata un'analisi stratificata del campione per età, sesso, durata della malattia e terapia concomitante. L'attività di malattia è stata valutata durante l'anno precedente all'introduzione di bETA, quindi nei 12 mesi in trattamento con oETA. I pazienti che hanno interrotto la terapia per qualsiasi motivo sono stati valutati solo fino all'interruzione di bETA. È stato anche esaminato se alcune caratteristiche di base, come la durata del trattamento con oETA, la terapia concomitante o l'attività di malattia, potessero influenzare la risposta a bETA. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando i software SPSS e MINITAB. Al fine di valutare la presenza di differenze statisticamente significative tra i parametri considerati, è stato utilizzato il test  $\chi^2$  per variabili parametriche. Il livello di significatività statistica è stato fissato al 5%, con un intervallo di confidenza al 95%. È stata inoltre eseguita un'analisi multivariata con regressione logistica per analizzare l'associazione tra interruzione di terapia e attività di malattia, terapia concomitante e durata del trattamento con oETA.

Nello studio sono stati inclusi 87/107 pazienti (37 maschi e 50 femmine) con un'età media di 63 anni. I pazienti sono stati divisi per patologia (AR-artrite reumatoide, PsA-artrite psoriasica e AS-spondilite anchilosante) e, in ciascun gruppo, sono stati analizzati l'indice di massa corporea, la presenza di anticorpi ACPA e RF, le linee di trattamento, la durata della malattia e della terapia con oETA o con farmaci antireumatici di sintesi assunti in concomitanza (nel 96% dei casi metotrexato). Sono stati confrontati l'andamento dell'attività di malattia per le diverse patologie (AR, PsA e AS) con i rispettivi indici clinimetrici (DAS28, DAPSA, BASDAI). L'analisi dei dati ha mostrato che non ci sono differenze significative nei parametri clinimetrici dopo il

passaggio da originator a biosimilare. Il 12,6% dei pazienti (11/85) ha invece interrotto il trattamento dopo il passaggio al biosimilare per mancanza di efficacia (N=7), per caratteristiche soggettive (N=2) o per l'insorgenza di eventi avversi (N=2). Gli eventi avversi che si sono manifestati erano non gravi (psoriasi, rash cutaneo e prurito diffuso). Inoltre, è stata eseguita un'analisi univariata per verificare una possibile correlazione tra interruzione della terapia con il biosimilare e attività di malattia all'esordio, terapia concomitante e durata del trattamento con l'originator. Infine, un'analisi multivariata con regressione logistica ha permesso di verificare una possibile correlazione tra interruzione della terapia con BETA e fattori confondenti o variabili di esposizione.

Dal presente studio emerge che nella popolazione selezionata non è stata osservata alcuna differenza circa l'efficacia e la sicurezza dopo il passaggio da originator a biosimilare, pertanto lo switch terapeutico potrebbe essere considerato sicuro. Affinchè lo switch abbia successo, è fondamentale la collaborazione tra il medico e il paziente. Il paziente, da una parte, deve essere informato su tutti gli aspetti relativi all'intercambiabilità con il biosimilare, il medico, dall'altra, deve effettuare un rigoroso follow-up al fine di rilevare immediatamente qualsiasi potenziale evento avverso.

**Riferimento bibliografico:** Ditto, M.C., Parisi, S., Priora, M. et al. Efficacy and safety of a single switch from etanercept originator to etanercept biosimilar in a cohort of inflammatory arthritis. *Sci Rep* 10, 16178 (2020).

**Conflitto di interesse:** gli autori dichiarano di non avere alcun tipo di conflitto di interesse.  
Parole chiave: inflammatory arthritis, antiTNF- $\alpha$  biosimilars, anti-TNF alpha originators, etanercept.

### **Efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 SARS-CoV-2**

*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

L'emergenza a partire dal mese di dicembre 2019 dell'infezione da un nuovo coronavirus, SARS-CoV-2 (the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), ha avuto conseguenze globali devastanti. Misure di controllo come l'uso di mascherine, distanziamento interpersonale, l'esame dei soggetti esposti e sintomatici, il tracciamento dei contatti e la quarantena hanno aiutato a limitare la trasmissione quando rigorosamente applicati. Tuttavia, talora queste azioni sono risultate insufficienti per impedire l'aumento della diffusione della malattia da coronavirus (CORONA VIRUS Disease 2019 – COVID-19), causata da SARS-CoV-2. Lo sviluppo di vaccini per il contrasto e la prevenzione dell'infezione sono risultati da subito strumenti necessari per ridurre la severità e la mortalità associata a COVID-19.

Il vaccino a mRNA rappresenta una strategia vantaggiosa nella risposta pandemica, data la sua flessibilità e efficienza nel design immunogenico e nella produzione. In lavori precedenti era stato evidenziato che la proteina spike del coronavirus responsabile dell'epidemia di SARS nel 2002 rappresentava un target adatto per l'immunità protettiva. Numerosi candidati vaccini in diversi stadi di sviluppo sono stati valutati. Dopo il sequenziamento genetico di SARS-CoV-2, effettuato a gennaio 2020, è stato sviluppato un vaccino a mRNA (mRNA-1273) incapsulato in nanoparticella lipidica (LNP) codificante per la glicoproteina spike di perfusione stabilizzata, da Moderna e dal Vaccine Research Center at the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Il vaccino a mRNA-1273 è risultato efficace nella prevenzione sugli animali di esperimento e con un profilo di sicurezza ed immunogenicità incoraggiante negli studi preliminari sull'uomo. L'efficacia e la sicurezza di un altro vaccino ad mRNA, BMT162b2, è stata recentemente dimostrata.

Lo studio di fase 3 "CORONA VIRUS Efficacy (COVE)", randomizzato, stratificato, controllato con placebo salino, è iniziato a luglio 2020 allo scopo di valutare efficacia e sicurezza del vaccino mRNA-1273 nella prevenzione dell'infezione da SARS-CoV-2.

Lo studio ha arruolato adulti con condizioni mediche stabili in 99 centri statunitensi. I partecipanti, previa firma del consenso informato, hanno ricevuto la prima iniezione tra il 27 luglio e il 23 ottobre 2020. La sicurezza è stata valutata da un comitato indipendente di monitoraggio dei dati e della sicurezza.

I partecipanti eleggibili erano individui con età  $\geq 18$  anni senza precedente storia di infezione da SARS-CoV-2 e con sedi o circostanze che li ponevano a un apprezzabile rischio di infezione da SARS-CoV-2, un alto rischio di COVID-19 severo o entrambi. Allo studio sono stati arruolati individui appartenenti a diverse etnie e a diverso rischio di infezione, al fine di migliorare la diversificazione della popolazione.

I partecipanti sono stati casualmente assegnati in un rapporto 1:1 alla somministrazione di vaccino o placebo. L'assegnazione è stata stratificata, sulla base di età e criteri di rischio di complicazioni da COVID-19, nei seguenti gruppi: soggetti con età  $\geq 65$  anni, individui con età  $< 65$  anni ad alto rischio di COVID-19 grave e soggetti con età  $< 65$  senza alto rischio (non a rischio). I partecipanti con età  $< 65$  anni sono stati categorizzati come ad alto rischio di COVID-19 grave se presentavano almeno uno dei seguenti fattori di rischio basati sui criteri dei Centri per il controllo e la prevenzione della malattia disponibili al momento del design dello studio: malattia polmonare cronica (ad esempio enfisema, bronchite cronica, fibrosi polmonare idiopatica, fibrosi cistica, o asma di grado da moderato a severo); malattia cardiaca (come insufficienza cardiaca, malattia dell'arteria coronarica congenita, cardiomiopatia o ipertensione polmonare), grave obesità (indice di massa corporea  $\geq 40$ ); diabete (di tipo 1, 2 o gestazionale), malattia epatica o infezione da virus dell'immunodeficienza umana.

Il vaccino a mRNA-1273, fornito come un liquido sterile alla concentrazione di 0.2 mg per ml, è stato somministrato attraverso un'iniezione al muscolo deltoide secondo un regime di due dosi. Le iniezioni sono state effettuate a 28 giorni di distanza, nello stesso braccio, in un volume di 0.5 ml contenente 100  $\mu\text{g}$  di mRNA-1273 o placebo salino. Il vaccino a mRNA-1273 è stato conservato a temperatura compresa tra 2° e 8°C nei centri clinici prima della preparazione e vaccinazione. Le dosi potevano essere mantenute in siringhe fino a 8 ore a temperatura ambiente prima della somministrazione.

Le valutazioni della sicurezza includevano monitoraggio di eventi avversi locali e sistemici sollecitati per 7 giorni dopo ogni iniezione, eventi avversi non sollecitati per 28 giorni dopo ogni iniezione; eventi avversi responsabili della sospensione di una dose; eventi avversi ed eventi avversi gravi medicalmente assistiti dal giorno 1 al giorno 759. I casi di COVID-19, inclusi i gravi, sono stati continuamente monitorati dal comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza dalla randomizzazione in poi.

L'endpoint primario era rappresentato dall'efficacia del vaccino mRNA-1273 nella prevenzione di una prima insorgenza di COVID-19 sintomatico, con manifestazione ad almeno 14 giorni dopo la seconda iniezione nella popolazione per-protocollo, tra partecipanti sieronegativi al basale. I casi di COVID-19 erano stati definiti come manifestazione nei partecipanti di almeno due dei seguenti sintomi: febbre (temperatura  $\geq 30^\circ\text{C}$ ), brividi, mialgia, cefalea, gola infiammata, nuovo disturbo dell'olfatto o del gusto, o come insorgenza a chi ha avuto almeno un segno o sintomo respiratorio (compresa tosse, fiato corto o evidenza radiografica di polmonite) e almeno un tampone nasofaringeo, nasale o un campione salivare (o respiratorio, se il paziente era ospedalizzato) era positivo a SARS-CoV-2 valutato con RT-PCR. I partecipanti sono stati valutati per la presenza di anticorpi leganti SARS-CoV-2 specifici per la proteina del nucleocapside SARS-CoV-2 e hanno effettuato un tampone nasofaringeo per la positività a SARS-CoV-2 tramite RT-PCR prima di ogni iniezione. I volontari con infezione da SARS-CoV-2 sono stati seguiti quotidianamente per valutare la severità dei sintomi, per 14 giorni o fino alla risoluzione dei sintomi, qualora fosse più lunga.

L'efficacia del vaccino all'endpoint primario è stata valutata nei diversi sottogruppi, inclusi per età (da 18 a  $<65$  anni e  $\geq 65$  anni), età e rischio per malattia severa (da 18 a  $<65$  anni e non a rischio, da 18 a  $<65$  anni e a rischio,  $\geq 65$  anni), genere (maschio o femmina), gruppo etnico e raziale e rischio per COVID-19 severa. Se il numero di partecipanti in un sottogruppo era troppo piccolo, è stato combinato con altri sottogruppi per l'analisi del sottogruppo.

Un endpoint secondario era rappresentato dall'efficacia del vaccino a mRNA-1273 nella prevenzione di COVID-19 grave, definito da uno dei seguenti criteri: frequenza respiratoria di 30 o più respiri al minuto, frequenza cardiaca al o superiore a 125 battiti al minuto, saturazione dell'ossigeno al 93% o inferiore o un percentuale di pressione parziale dell'ossigeno alla frazione di inspirazione sotto i 300mmHg, insufficienza respiratoria, sindrome



da distress respiratorio acuto, evidenza di shock (pressione sistolica dell'ossigeno <90mmHg, pressione diastolica <60mmHg o necessità di vasopressori); disfunzione acuta renale clinicamente significativa, epatica o neurologica, ricovero in terapia intensiva o decesso. Un endpoint secondario aggiuntivo ha incluso l'efficacia del vaccino nella prevenzione di COVID-19 dopo una singola dose o prevenzione di COVID-19 con almeno un sintomo della malattia e positività diagnosticata da esami di laboratorio.

Tra il 27 luglio 2020 e il 23 ottobre 2020, un totale di 30420 partecipanti sono stati randomizzati e 15210 partecipanti di ogni gruppo sono stati assegnati per ricevere due dosi di placebo o vaccino (100µg). Più del 96% dei partecipanti ha ricevuto una seconda dose. Le ragioni più frequenti per non aver ricevuto la seconda dose sono state il ritiro del consenso (153 partecipanti) e la positività a SARS-CoV-2 prima della somministrazione della seconda dose al giorno 29 (114 partecipanti: 69 nel gruppo placebo e 45 nel gruppo mRNA-1273). L'efficacia primaria e l'analisi di sicurezza sono state condotte nelle popolazioni per-protocollo e di sicurezza, rispettivamente. Dei partecipanti che hanno ricevuto la prima iniezione, 14073 nel gruppo placebo e 14134 del gruppo vaccino sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria; 525 del gruppo placebo e 416 del gruppo vaccino sono stati esclusi dalla popolazione per-protocollo, inclusi coloro che non hanno ricevuto la seconda dose alla data limite al giorno 29. Le caratteristiche demografiche al basale erano tra i gruppi. L'età media dei partecipanti era di 51.4 anni, 43% erano donne, il 24.8% avevano età ≥ 65 anni e avevano condizioni mediche predisponenti che ponevano ad alto rischio di COVID-19 severo. La maggior parte dei partecipanti era caucasica (79.2%) e le proporzioni etniche erano generalmente rappresentative della demografia statunitense, inclusi il 10.2% di neri o afroamericani e il 20.5% degli ispanici o latini. L'infezione da SARS-CoV-2 al basale era presente nel 2.3% dei partecipanti nel gruppo vaccino e nel 2.2% dei partecipanti del gruppo placebo.

Gli eventi avversi sollecitati al sito di iniezione si sono manifestati con maggiore frequenza nel gruppo vaccino rispetto al gruppo placebo sia dopo la prima (84.2% vs 19.8%) che dopo la seconda (88.6% vs 18.8%). Nel gruppo mRNA-1273, gli eventi al sito di iniezione sono stati di grado 1 o 2 e con una durata media di 2.6 e 3.2 giorni dopo la prima e la seconda dose rispettivamente. La più comune reazione al sito di iniezione era il dolore dopo l'iniezione (86%). Le reazioni ritardate al sito di iniezione (con insorgenza il o dopo il giorno 8) sono state riscontrate in 244 partecipanti (0.8%) dopo la prima dose e in 68 (0.2%) partecipanti dopo la seconda dose. Le reazioni erano caratterizzate da eritema, indurimento e indolenzimento, e si sono risolte dopo 4 o 5 giorni. Anche gli eventi avversi sistemici sollecitati si sono manifestati con maggiore frequenza nel gruppo vaccino rispetto al placebo sia dopo la prima (54.9% vs 42.2%) che dopo la seconda dose (79.4% vs 36.5%). La gravità degli eventi avversi sollecitati è incrementata dopo la seconda dose nel gruppo mRNA-1273, in particolare per gli eventi di grado 2 (da 16.5% dopo la prima dose a 38.1% dopo la seconda) e grado 3 (da 2.9% a 15.8%). Gli eventi sistemici del gruppo vaccino hanno avuto una durata media di 2.6 giorni e 3.1 giorni dopo la prima e la seconda dose, rispettivamente. Sia gli eventi avversi locali che sistemici erano più comuni tra i pazienti più giovani (<65 anni) rispetto ai più anziani (≥65 anni). Gli eventi avversi sollecitati sono stati meno comuni nei pazienti positivi all'infezione da SARS-CoV-2 al basale rispetto ai negativi.

La frequenza degli eventi avversi non sollecitati, anche gravi, e degli eventi avversi gravi riportati nei 28 giorni dopo l'iniezione sono stati solitamente simili tra due gruppi. Sono stati segnalati 3 decessi nel gruppo placebo (da perforazione intestinale, arresto cardiocircolatorio e sindrome infiammatoria sistemica severa in un partecipante con leucemia linfocitica cronica e eritema cutaneo, rispettivamente) e due nel gruppo vaccino (uno da arresto cardiopolmonare e un suicidio). La frequenza di eventi avversi di grado 3 nel gruppo placebo (1.3%) è stata simile al gruppo vaccino (1.5%), così come la frequenza di eventi avversi medicalmente assistiti (9.7% vs 9%) e gli eventi avversi gravi (0.6% in entrambi i gruppi). Le reazioni da ipersensibilità sono state riportate rispettivamente nell'1.5% e nell'1.1% dei gruppi vaccino e placebo. La paralisi di Bell si è manifestata sia nel gruppo vaccino (3 partecipanti, < 0.1%) che nel gruppo placebo (1 partecipante, < 0.1%) durante il periodo di osservazione di studio (più di 28 giorni dopo l'iniezione). Complessivamente lo 0.5% dei partecipanti del gruppo placebo e lo 0.3% dei partecipanti del gruppo vaccino ha manifestato un evento avverso che ha impedito loro di ricevere la seconda dose e meno dello 0.1% dei partecipanti di entrambi i gruppi ha sospeso la partecipazione allo studio poiché ha manifestato eventi avversi dopo qualsiasi dose. Nessuna evidenza di maggiore malattia respiratoria associata al vaccino è stata evidenziata e i

pochi casi di COVID-19 grave o qualunque COVID-19 sono stati osservati sia tra i partecipanti che hanno ricevuto mRNA-1273 sia tra i trattati con placebo. Gli eventi avversi sono stati ritenuti dal team di studio essere correlati al vaccino o al placebo sono stati riportati tra il 4.5% dei partecipanti del gruppo placebo e 8.2% dei partecipanti del gruppo mRNA-1273. I più comuni eventi avversi correlati al trattamento (riportati in circa 1% dei partecipanti) nel gruppo placebo e nel gruppo vaccino erano fatica (1.2% e 1.5%) e cefalea (0.9% e 1.4%). Nella popolazione complessiva, l'incidenza di eventi avversi gravi correlati al trattamento era più alta nel gruppo vaccino (71 partecipanti, 0.5%) rispetto al placebo (28 partecipanti, 0.2%). Dopo un giorno dall'inizio dello studio fino al 25 novembre 2020, un totale di 269 casi di COVID-19 è stato identificato con un'incidenza di 79.8 casi per 1000 persone/anno (intervallo di confidenza - CI- 95%, da 70.5 a 89.9) tra i partecipanti nel gruppo placebo senza precedente infezione da SARS-CoV-2. Per l'analisi primaria, sono stati diagnosticati 196 casi di COVID-19: 11 casi nel gruppo vaccino (3.3 per 1000 persone/anno; 95% CI, da 1.7 a 6) e 185 casi nel gruppo placebo (56.5 per 1000 persone/anno; 95% CI, da 48.7 a 65.3), indicando un'efficacia del 94.1% del vaccino (95% CI, da 89.3 a 96.8%,  $P < 0.001$ ) per la prevenzione dell'infezione sintomatica da SARS-CoV-2 comparata con placebo. I risultati sono simili nelle analisi secondarie, incluse le valutazioni effettuate 14 giorni dopo la dose 1 (225 casi con placebo vs 11 con vaccino, indicanti un'efficacia al 95.2%, CI 95%, da 91.2 a 97.4) e le valutazioni includenti i partecipanti sieropositivi al basale dell'analisi per-protocollo (187 casi con placebo vs 12 con vaccino; un volontario a cui era stato assegnato il vaccino è stato accidentalmente trattato con placebo) indicando un'efficacia del vaccino del 93.6% (CI 95%, da 88.6 a 96.5). Tra il giorno 1 e 42, sono stati identificati 7 casi di COVID-19 nel gruppo vaccino e 65 casi nel gruppo placebo.

Un endpoint secondario ha valutato l'efficacia del vaccino nella prevenzione di COVID-19 severa. Trenta partecipanti allo studio hanno manifestato COVID-19 severo, tutti appartenenti al gruppo placebo, indicando una efficacia del vaccino pari al 100% (CI 95%, da valore non stimabile a 0.1). Un decesso tra questi partecipanti è stato attribuito a COVID-19. L'efficacia del vaccino nella prevenzione di COVID-19 è stata coerente tra i sottogruppi stratificati per demografica e caratteristiche basali. Tra i partecipanti positivi a SARS-CoV-2 al basale (337 nel gruppo placebo e 343 nel gruppo vaccino) è stato evidenziato un solo caso di COVID-19 nel gruppo placebo. Tra i partecipanti negativi a SARS-CoV-2 al basale, oltre a 39 (0.3%) casi sintomatici nel gruppo placebo e 15 (0.1%) nel gruppo vaccino hanno effettuato tamponi nasofaringei che sono risultati positivi alla seconda visita di dosaggio (tampone di sorveglianza), ma non hanno avuto nessun sintomo.

Nel complesso, il vaccino mRNA-1273 si è dimostrato efficace nella prevenzione e nella riduzione dei sintomi di COVID-19. Inoltre, è risultato sicuro e ben tollerato, nonostante non siano noti gli effetti a lungo termine e su particolari popolazioni come le donne in gravidanza e i bambini. Il vaccino è stato sviluppato e prodotto in larga scala ad un anno dall'infezione che ha determinato la pandemia, grazie ad una collaborazione motivata tra vari settori quali mondo accademico, governi, industria e autorità regolatorie e potrà rappresentare un punto di svolta nell'andamento della pandemia.

**Riferimento bibliografico:** Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, Diemert D, Spector SA, Roupheal N, Creech CB, McGettigan J, Kehtan S, Segall N, Solis J, Brosz A, Fierro C, Schwartz H, Neuzil K, Corey L, Gilbert P, Janes H, Follmann D, Marovich M, Mascola J, Polakowski L, Ledgerwood J, Graham BS, Bennett H, Pajon R, Knightly C, Leav B, Deng W, Zhou H, Han S, Ivarsson M, Miller J, Zaks T; COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020 Dec 30:NEJMoa2035389.

**Parole chiave:** vaccino mRNA-1273, placebo, eventi avversi, efficacia, sicurezza, SARS-CoV-19, COVID-19, pandemia.

**Tollerabilità degli anticoagulanti orali diretti in gravidanza: studio di coorte retrospettivo**

A cura di Dott.ssa Concetta Rafaniello

Negli ultimi dieci anni, i nuovi anticoagulanti orali (direct-acting oral anticoagulants- DOAC), hanno praticamente sostituito gli antagonisti della vitamina K soprattutto per la profilassi del tromboembolismo venoso, fibrillazione atriale e stroke. Tuttavia, nonostante le evidenze a favore, sia in termini di efficacia e di sicurezza, rimane ancora un aspetto da definire, ovvero l'utilizzo dei DOAC in epoca gestazionale. Nel 2016, gli autori del presente articolo, hanno revisionato sia le evidenze presenti in letteratura che dati di farmacovigilanza rilevando che su 233 casi di esposizione a DOAC in epoca gestazionale, per 137 l'esito era disponibile di cui 7 descrivevano anomalie a carico del feto; di questi 7 casi, solo in 3 l'evento è stato clinicamente interpretato come embriopatia suggerendo, dunque, un effetto teratogeno. A tali risultati è seguita poi la raccomandazione da parte della Società Internazionale per l'Emostasi e la Trombosi che consigliava un attento monitoraggio delle donne in epoca gestazionale trattate con DOAC e contemporaneamente esortava ad un approccio più standardizzato in termini di raccolta dei dati al fine di definire meglio gli esiti sulla gravidanza considerato l'esiguo numero dei pazienti fino ad allora valutabili.

In tale contesto, dunque, è stato condotto uno studio di coorte retrospettivo al fine di valutare il potenziale rischio embriotossico da DOAC su un campione più rappresentativo.

Nello specifico, a partire dal mese di maggio 2015, attraverso l'utilizzo di un questionario standardizzato inviato per posta elettronica a ginecologi, ematologi e specialisti in chirurgia vascolare sono stati raccolti i casi di esposizione a DOAC riferibili a donne in epoca gestazionale. Inoltre, dai database di farmacovigilanza delle aziende farmaceutiche produttrici dei singoli principi attivi (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban), dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), dell'Autorità Regolatoria tedesca, Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) e della Food and Drug Administration (FDA), sono stati raccolti i casi segnalati relativi a DOAC assunti durante la gravidanza. Inoltre, è stata condotta anche una ricerca sistematica della letteratura scientifica a partire dal mese di luglio 2020. Per ogni esposizione sono state raccolte le seguenti informazioni: paese, anno della segnalazione, età della gestante, dati relativi alla terapia anticoagulante (principio attivo, indicazione, durata del trattamento, dosaggio utilizzato durante la gravidanza), data di diagnosi di gravidanza, data del parto, sesso, peso, altezza e circonferenza cranica del bambino, eventuale presenza di malformazioni anatomiche o disfunzione d'organo. Per i casi di aborto sono state raccolte le seguenti informazioni: data, settimana gestazionale, causa dell'aborto (se nota). Per i casi, invece, di interruzione elettiva della gravidanza sono stati raccolti i seguenti dati: data di interruzione, causa dell'interruzione. Tutti i dati raccolti sono stati valutati da due clinici in maniera indipendente ed inseriti in un database predisposto. Vista l'elevata probabilità di duplicati, lo studio ha previsto, come riportato nell'analisi statistica, una procedura che ne consentisse, attraverso la combinazione di alcuni dati, l'identificazione e, dunque, l'eliminazione fin dove possibile. Tutti i casi relativi ad anomalie fetali o neonatali sono stati valutati da due esperti in teratologia e classificati, poi, in anomalie maggiori alla nascita in accordo al Sistema europeo di sorveglianza delle malformazioni congenite EUROCAT e successivamente allocati in quattro categorie in base alla probabilità di correlazione all'esposizione a DOAC: probabile, possibile, non possibile, non correlato. Dai clinici coinvolti nello studio, sono stati raccolti 49 casi ben documentati di esposizione a DOAC in gravidanza e 29 dal servizio di informazione teratologica. Dalla ricerca nella letteratura scientifica sono stati identificati 151 articoli da cui sono stati estratti 100 casi di esposizione. Dalla documentazione disponibile sul sito dell'EMA sono stati identificati 256 casi di esposizione a DOAC in gravidanza; dal database di farmacovigilanza dell'Autorità regolatoria tedesca sono stati estratti 62 casi. L'azienda Bayer ha poi fornito 536 casi di esposizione a rivaroxaban; la Boehringer Ingelheim 87 e la Daiichi Sankyo 16. Combinando tutti i dati ottenuti dalle diverse fonti utilizzate, in totale sono stati raccolti 1193 report da cui sono stati chiaramente identificati 614 casi di esposizione a DOAC durante la gravidanza. Il rivaroxaban è risultato il farmaco più frequentemente descritto (82% dei casi) seguito da dabigatran, apixaban e endoxaban. La durata media di esposizione è risultata di 5.3 settimane. Gli esiti della gravidanza sono risultati disponibili per 336 casi (55%); in particolare, in 188 casi l'esito è stato il parto, l'aborto e l'interruzione della gravidanza sono stati riportati in 74 casi rispettivamente. Relativamente ai casi di aborto, 21 sono avvenuti nel I trimestre di



gravidanza, 7 nel II, mentre nei restanti 46 non è stato possibile reperire tale informazione. Per quanto concerne, invece, i casi di interruzione volontaria, per 28 è stato possibile reperire la causa; in particolare, motivi di tipo sociale, timore di embriopatie da DOAC e condizioni cliniche sono risultate le cause dell'interruzione più frequentemente riscontrate. Dei 336 casi per i quali sono stati riportati gli esiti della gravidanza, 21 hanno descritto anomalie fetali di cui 9 definiti gravi difetti alla nascita in accordo ai criteri dell'EUROCAT e 6 potenziali, in quanto non adeguatamente descritti. Dei 15 difetti alla nascita, definiti e potenziali, per 12 la correlazione con l'esposizione a DOAC è stata definita possibile.

In conclusione i risultati del presente studio non confermano un potenziale rischio embriotossico associato all'esposizione a DOAC in epoca gestazionale, anche se va sottolineato il numero limitato dei casi e, talora, l'incompletezza delle informazioni in essi riportate.

**Riferimento bibliografico:** Beyer-Westendorf J, Tittl L, Bistervels I, Middeldorp S, Schaefer C, Paulus W, Thomas W, Kemkes-Matthes B, Marten S, Bornhauser M. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol.* 2020 Dec;7(12):e884-e891. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30327-6. PMID: 33242445.

**Conflitto di interesse:** gli autori dello studio hanno dichiarato i propri conflitti di interesse  
Parole chiave: Anticoagulanti orali diretti, gravidanza, embriotossicità.

### **Valore nutraceutico dello zenzero. Focus sull'azione anti-infiammatoria, analgesica e metabolica del rizoma di Zingiber officinale**

*A cura della Prof.ssa Lara Testai*

Con il termine zenzero si indica il rizoma della pianta Zingiber officinale Roscoe, appartenente alla famiglia delle Zingiberaceae ed usata ampiamente per il trattamento della nausea in gravidanza, nelle cinetosi e nei pazienti oncologici. A tal riguardo le evidenze precliniche e cliniche sono robuste e confermano il razionale del loro consolidato impiego nella medicina Cinese, Ayurvedica ed Unani.

Il rizoma contiene alte quantità di carboidrati, lipidi e un olio volatile, costituito principalmente da derivati terpenici e fenolici, tra cui i gingeroli, responsabili dell'odore pungente dello zenzero. Il 6-gingerolo è il più abbondante, ma analogamente agli analoghi della serie è termolabile ed è convertito nel derivato 6-shogaolo e nello zingerone; quindi questi metaboliti sono assenti nello zenzero fresco e si trovano esclusivamente nel rizoma dopo cottura o essiccazione.

A parte l'efficacia anti-emetica, lo zenzero è conosciuto anche per altri possibili impieghi, in alternativa o di supporto alle terapie convenzionali; pertanto gli autori della review hanno preso in disamina gli studi preclinici e clinici in cui è stata investigata l'efficacia di questo rizoma nel trattamento di condizioni associate ad uno stato infiammatorio, a dolore e in condizioni di disordine metabolico.

Dagli studi emerge che estratti a base di zenzero, ma anche i costituenti purificati (6-gingerolo e 6-shogaolo) sono dotati di azione anti-infiammatoria in diversi modelli sperimentali. Tale effetto è legato principalmente al blocco degli enzimi ciclo-ossigenasi e 5-lipo-ossigenasi, e dunque alla loro capacità di interferire con la produzione dei derivati arachidonici. Inoltre l'uso delle preparazioni a base di zenzero è stato associato ad effetti anti-ossidanti, all'attenuazione della produzione di proteina C reattiva e alla riduzione dei livelli di TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B e altri marker infiammatori in diversi modelli sperimentali in vivo. L'azione inibitoria sugli enzimi che regolano la produzione di eicosanoidi è anche alla base degli effetti analgesici; in aggiunta il 6-gingerolo è dotato di effetti sul pathway NO-GMPc-KATP e di potenziamento sui recettori serotoninergici. Il 6-shogaolo è stato associato a riduzione della via TRPV1-mediata e inibizione dell'espressione del recettore NMDA2B.

L'uso clinico più frequente delle preparazioni a base di zenzero è relativo al trattamento delle condizioni di osteoartrosi al ginocchio, allo scopo di alleviare il dolore e migliorare la funzione del ginocchio. Purtroppo a dispetto delle robuste evidenze precliniche, non sempre gli studi

clinici sono in accordo tra loro ed una recente review sistematica conclude affermando l'assenza di significativi effetti. Altre condizioni cliniche caratterizzate da stato infiammatorio e/o dolore in cui è stata studiata l'efficacia dello zenzero sono l'emicrania e la dismenorrea. Sebbene le evidenze siano ancora preliminari e i numeri di pazienti arruolati negli studi sia basso, preparazioni a base di zenzero sembrano efficaci nell'attenuare i sintomi dell'emicrania, ma non nella profilassi, e nel trattamento della dismenorrea.

Un altro ambito nel quale è stato valutato l'impiego dello zenzero è la gestione dei disordini metabolici, associati a condizioni di sovrappeso/obesità, iperglicemia e dislipidemia. In animali alimentati con dieta ad alto intake di grassi saturi e in ratte ovariectomizzate, lo zingerone ha dimostrato una potente azione lipolitica ed ipoglicemizzante. Analoghi risultati sono stati ottenuti con i gingeroli. Tuttavia sono attualmente disponibili due metanalisi non completamente in accordo tra loro; infatti una meta-analisi di 12 trials clinici evidenzia effetti significativi sul profilo lipidico solo con dosi di zenzero inferiori a 2g/die, una più recente (su 14 trials clinici) evidenzia effetti sia ipo-lipemizzanti che anti-obesità; pertanto sono inevitabilmente necessarie ulteriori indagini al fine di comprendere il reale valore nutraceutico in questo ambito.

Più promettente è il possibile impiego dello zenzero nel controllo della glicemia. La prima evidenza di efficacia risale agli anni '70, e sulla base degli studi pre-clinici, preparati a base di zenzero hanno mostrato effetti ipoglicemici, diminuzione dei livelli plasmatici di insulina e di glucosio nelle urine in diversi modelli sperimentali di diabete, attraverso molteplici meccanismi d'azione, incluso il controllo del metabolismo dei carboidrati (inibendo gli enzimi  $\alpha$ -amilasi e  $\alpha$ -glucosidasi) e l'azione anti-infiammatoria. Riguardo a questa applicazione, una prima review sistematica (eseguita su 12 trials clinici) evidenzia effetti ipoglicemici oltre che un miglioramento della tolleranza all'insulina, mentre da una review sistematica più recente (eseguita su 8 trials clinici) emerge un significativo miglioramento dei livelli di emoglobina glicata, suggerendo un effetto benefico a lungo termine.

Infine gli autori analizzano anche la sicurezza dei preparati a base di zenzero, e riportano che, in virtù della lunga storia d'uso sia come alimento che come medicinale può essere considerato sicuro. Sebbene siano stati segnalati tre casi di possibile interazione tra preparazioni di zenzero e anti-coagulanti, mal di stomaco, eruttazione e nausea sono gli eventi avversi maggiormente riportati.

In conclusione, in aggiunta alla ben consolidata indicazione come anti-emetico, numerose indagini pre-cliniche supportano l'uso dello zenzero nella gestione del dolore e delle condizioni infiammatorie, così come nei disordini metabolici. Tuttavia maggiori studi clinici devono essere svolti per rafforzare le evidenze pre-cliniche, in particolare è auspicato l'arruolamento di numeri più elevati di pazienti, e soprattutto lo svolgimento di studi di migliore qualità.

**Parole chiave:** Zingiber officinale Roscoe (fam. Zingiberaceae), disordine metabolico, effetto analgesico, azione anti-infiammatoria.

**Autori:**

Pagano E, Souto EB, Durazzo A, Sharifi-Rad J, Lucarini M, Souto SE, Salehi B, Zam W, Montanaro V, Lucariello G, Izzo AA, Santini A, Romano B. Ginger (Zingiber officinale Roscoe) as a nutraceutical: Focus on the metabolic, analgesic, and anti-inflammatory effects. *Phytother Res* 2020 Dec 5. doi: 10.1002/ptr.6964.

---

---

## 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](http://www.sifweb.org/info_farmaci)

---

Direttore responsabile	Prof Roberto Fantozzi (Università di Torino)
Coordinatori	Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania) 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 Concetta Rafaniello (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](mailto:sif.informazione@segr.it); [sif.farmacologia@segr.it](mailto: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](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/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF - Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

---

### **RICEZIONE NEWSLETTER**

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

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

---

---