



Newsletter numero 320 del 15.05.2022

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 a lungo termine dell'anticorpo monoclonale Guselkumab: risultati DISCOVER-2 condotto su pazienti affetti da artrite psoriasica
- La terapia neoadiuvante nivolumab più chemioterapia nel trattamento del carcinoma polmonare resecabile
- Analisi di sicurezza ed efficacia nel trattamento di pazienti con sclerosi laterale amiotrofica a seguito della somministrazione endovenosa a lungo termine di Edaravone
- Effetti anti-stress di una combinazione di magnesio, teanina, rodiola e complesso di vitamine del gruppo B: studio randomizzato contro placebo

Efficacia e sicurezza a lungo termine dell'anticorpo monoclonale Guselkumab: risultati DISCOVER-2 condotto su pazienti affetti da artrite psoriasica*A cura della Dott.ssa Barbara Stelitano*

L'artrite psoriasica (PsA) è una malattia infiammatoria, i cui segni e sintomi si manifestano principalmente a livello cutaneo e articolare quali lesioni cutanee e ungueali, dolori articolare e spondilite. Tali segni/sintomi si manifestano generalmente nella prima metà dell'età adulta e richiedono un trattamento immediato e prolungato nel tempo. Il trattamento è solitamente specifico in base al tipo di dominio coinvolto nella PsA del paziente e, frequentemente, è rappresentato dalla somministrazione di farmaci biologici, in particolare nei pazienti in cui la terapia con antireumatici convenzionali è risultata poco efficace. Inoltre, a lungo andare è stata evidenziata una graduale perdita di efficacia dei farmaci biologici o un'intolleranza tale da portare ad uno switch terapeutico.

Guselkumab è un anticorpo monoclonale, specifico per la subunità IL-23p19, indicato nel trattamento di pazienti adulti affetti da psoriasi moderata o grave o da PsA attiva. I primi studi di fase III (DISCOVER-1) hanno evidenziato un sostanziale miglioramento e tassi di risposta più elevati sia a livello cutaneo che articolare nei pazienti trattati con il farmaco biologico (100 mg ogni 4/8 settimane) per 24 settimane rispetto al placebo.

Recentemente, sono stati pubblicati sulla rivista medico-scientifica "Arthritis & Rheumatology" i risultati dello studio DISCOVER-2, condotto per un periodo di tempo pari due anni al fine di valutare efficacia e sicurezza di guselkumab e progressione radiografica della malattia.

Lo studio di fase III, randomizzato e in doppio cieco, ha arruolato 739 pazienti adulti con PsA in fase attiva nonostante il trattamento in corso con farmaci non biologici, naive per i farmaci biologici e gli inibitori JAK. I pazienti sono stati arruolati in 118 siti distribuiti in 13 paesi. DISCOVER-2 comprendeva un periodo di screening (6 settimane), una fase di trattamento (100 settimane, di cui da 0-24 controllate con placebo e da 24-100 di trattamento) e follow up di sicurezza (12 settimane). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1:1 a ricevere guselkumab (100mg/sottocutanea) ogni 4 settimane, guselkumab (100mg/sottocutanea) dalle settimane 0-4 e poi ogni 8 settimane oppure placebo alternato all'anticorpo monoclonale (100mg/sottocutanea) ogni 4 settimane a partire dalla settimana 24. I pazienti hanno continuato l'uso di farmaci non biologici antireumatici durante lo studio.

Per la valutazione dell'efficacia, sono stati presi in considerazione diversi parametri, inclusi i criteri di miglioramento dell'American College of Rheumatology (ACR) $\geq 20\%/50\%/70\%$ (ACR20/50/70). Oltre la valutazione dei sintomi e la valutazione medica globale, sono stati valutati i risultati delle singole radiografie alle mani e ai piedi alle settimane 0, 24, 52 e 100, tramite il punteggio modificato di Sharp/van der Heijde per la PsA. Sono state effettuate radiografie da tutti i punti temporali. I sintomi cutanei sono stati valutati utilizzando lo Investigator's Global Assessment of psoriasis (IGA; da 0 [libero] a 4 [grave]). Inoltre, è stato applicato lo Psoriasis Area and Severity Index (PASI; 0-72), al fine di valutare l'estensione (percentuale di superficie corporea interessata) e il grado di arrossamento, spessore e desquamazione associati (ciascuno classificato da 0 [nessuno] a 4 [massimo]). La qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) è stata valutata utilizzando i punteggi Short Form 36 (SF-36) di sintesi delle componenti fisiche (PCS) e di sintesi delle componenti mentali (MCS). Sono stati monitorati gli eventi avversi (AE) e i parametri ematologici e chimici di routine. I campioni di siero raccolti durante la settimana 112 sono stati analizzati per misurare le concentrazioni di guselkumab e rilevare gli anticorpi contro guselkumab. Gli esiti di sicurezza includevano eventi avversi, eventi avversi gravi (SAE), eventi avversi che hanno portato all'interruzione del farmaco in studio, infezioni, infezioni gravi, reazioni al sito di iniezione, tumori maligni, eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE; predefiniti come morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale), ideazione o comportamento suicidario (questionario elettronico della Columbia-Suicide Severity Rating Scale o eventi avversi segnalati) e anomalie cliniche di laboratorio.

Sul totale, 245 pazienti sono stati trattati con guselkumab 100 mg ogni 4 settimane, 248 con guselkumab 100 mg ogni 8 settimane e 246 con placebo. Le caratteristiche demografiche e

della malattia all'inizio dello studio erano bilanciate tra i gruppi di trattamento. Inoltre, il 60% dei pazienti assumeva contemporaneamente anche metotrexato (MTX) all'inizio dello studio.

Per un anno dall'inizio del trattamento, il 93% dei pazienti ha mostrato una piena osservanza del regime terapeutico fino alla settimana 100, quando circa il 90% degli stessi ha completato il trattamento oggetto di studio (89% del gruppo ogni 4 settimane; 90% del gruppo ogni 8 settimane; 85% del gruppo crossover placebo-guselkumab). Il motivo più frequente di interruzione di guselkumab è stato principalmente correlato all'insorgenza di un evento avverso.

Alla settimana 112, nei pazienti trattati con guselkumab il tipo di evento avverso più frequentemente riportato era rappresentato dalle infezioni, in particolare le infezioni del tratto respiratorio superiore (8,5%) e la nasofaringite (7,5%). Tra tutti i pazienti trattati con guselkumab, 21 pazienti hanno riportato un'infezione grave, di cui 6 polmonite e 2 avevano diverticolite. Altre infezioni gravi hanno incluso epatite B acuta, appendicite, herpes zoster, cistite, epatite acuta C, meningite batterica, febbre dengue, periostite infettiva, influenza, pericardite e tracheite (nel gruppo crossover placebo). Il numero di infezioni complessivo per 100 anni-paziente era 37,3 tra i pazienti trattati con guselkumab rispetto a 50,5 tra i pazienti trattati con placebo. Alla settimana 112, su tutti i pazienti trattati con guselkumab, senza differenze evidenti tra i 2 regimi di dosaggio, il 4% e lo 0,7% ha manifestato una conta dei neutrofili ridotta rispettivamente di grado 2 e di grado 3, mentre un paziente (nel gruppo ogni 4 settimane) aveva una conta dei neutrofili ridotta di grado 4. In genere, la neutropenia è stata transitoria e si è risolta spontaneamente senza interruzione del trattamento in studio. Un'infezione (rinofaringite lieve) è stata associata a una diminuzione della conta dei neutrofili di grado 2.

Entro la settimana 24, sono state osservate due neoplasie maligne (melanoma in situ nel gruppo ogni 8 settimane e cancro renale a cellule chiare nel gruppo placebo). Tre pazienti hanno manifestato MACE non fatale, tutti appartenenti al gruppo ogni 4 settimane. Quattro pazienti (1 che ha ricevuto placebo e 3 che hanno ricevuto guselkumab) hanno avuto un'ideazione suicidaria di livello 1, di cui 3 entro la settimana 52. Tutti e 4 gli eventi sono stati classificati come livello 1. Tra i pazienti che hanno ricevuto guselkumab fin dall'inizio dello studio si sono, inoltre, manifestate reazioni al sito di iniezione (n=20; 2,7%), principalmente di grado lieve. Tuttavia, 2 pazienti hanno interrotto il trattamento alla settimana 52 a causa di reazioni gravi al sito di inoculo. Durante lo studio sono stati valutati gli anticorpi antifarmaco, che sono stati sviluppati in 53 pazienti trattati con guselkumab (7,3%), di cui 3 erano positivi agli anticorpi neutralizzanti.

Infine, complessivamente il 5% dei pazienti ha sviluppato aumento dei livelli aumentati di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST) di grado 2 o 3 sono stati osservati. La maggior parte dei livelli aumentati di ALT e AST sono stati transitori e si sono risolti senza interruzione del trattamento con guselkumab, fatta eccezione per 3 pazienti nel gruppo ogni 4 settimane (affetti rispettivamente da epatite B acuta, danno epatico indotto da isoniazide e steatosi epatica) che hanno interrotto la terapia.

Alla settimana 112, aumenti di ALT e AST si sono verificati rispettivamente nel 48% e nel 34% dei pazienti che ricevevano contemporaneamente MTX e nel 40% e nel 31% dei pazienti senza MTX come concomitante.

Relativamente all'efficacia clinica, l'end point primario è stato pienamente raggiunto, con il 64% dei pazienti in entrambi i gruppi di dosaggio di guselkumab che hanno ottenuto una risposta ACR20 alla settimana 24 rispetto al 33% dei pazienti nel gruppo placebo. Alla settimana 100, il 76% dei pazienti nel gruppo guselkumab ogni 4 settimane e il 74% nel gruppo ogni 8 settimane hanno avuto una risposta ACR20, rispettivamente il 56% e il 55% hanno avuto una risposta ACR50 e il 35% e il 36%, rispettivamente, ha avuto una risposta ACR70 (tutte le NRI rappresentano circa il 12% dei pazienti con dati mancanti). Durante la valutazione del tempo alla risposta ACR20, è stata osservata la separazione dal placebo alla settimana 4, con continui aumenti del tasso di risposta fino alla settimana 24 per i pazienti nei gruppi guselkumab. Tra i componenti dell'ACR, il 45-62% dei pazienti trattati con guselkumab ha ottenuto un miglioramento $\geq 20\%$ nella conta delle articolazioni dolenti e gonfie, nel punteggio di valutazione globale del medico e nel livello di PCR entro la settimana 4. Nei gruppi guselkumab, le percentuali di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento $\geq 20\%$ sono state mantenute o sono aumentate fino alla settimana 100 per tutti i componenti ACR. Inoltre, a livello di gruppo, i tassi di risposta per livelli di risposta crescenti (ACR50 e ACR70) sono

aumentati nel tempo durante il secondo anno di trattamento. Ciò suggerisce che i singoli pazienti potrebbero migliorare nel tempo e raggiungere livelli di miglioramento più elevati con il trattamento continuato con guselkumab.

Tra i pazienti con radiografie disponibili nei gruppi guselkumab ogni 4 settimane e ogni 8 settimane, rispettivamente, le variazioni medie osservate nel punteggio totale di Sharp/van der Heijde sono state 0,48 e 0,68 dalla settimana 0 alla settimana 24 (variazione minima rilevabile [SDC] 2,18), 0,57 e 0,31 dalla settimana 24 alla settimana 52 (SDC 2,25) e 0,75 e 0,46 dalla settimana 52 alla settimana 100 (SDC 2,28). Nel gruppo crossover con placebo, le variazioni medie nei punteggi Sharp/van der Heijde dalla settimana 24 alla settimana 52 (0,34) e dalla settimana 52 alla settimana 100 (0,13) hanno indicato che, in media, i pazienti di questo gruppo avevano una progressione radiografica minore dopo l'inizio guselkumab rispetto al periodo di 24 settimane controllato con placebo (1,12). Sono stati osservati bassi tassi di progressione radiografica dalla settimana 0 alla settimana 100 in entrambi i regimi di dosaggio di guselkumab. Le variazioni medie nei punteggi totali di Sharp/van der Heijde hanno indicato una progressione radiografica inferiore dalla settimana 52 alla settimana 100 rispetto alla settimana 0 alla settimana 52 in tutti e 3 i gruppi.

Nelle analisi aggregate predefinite degli studi DISCOVER-1 e DISCOVER-2, i pazienti trattati con guselkumab hanno mostrato miglioramenti maggiori nei punteggi di entesite e dattilite e tassi di risoluzione più elevati alla settimana 24 rispetto ai pazienti trattati con placebo. Nello studio DISCOVER-2, tra i pazienti affetti al basale, il 62% nel gruppo ogni 4 settimane e il 70% nel gruppo ogni 8 settimane hanno raggiunto la completa risoluzione dell'entesite e il 72% e l'83%, rispettivamente, hanno raggiunto la completa risoluzione della dattilite entro la settimana 100. Inoltre, le variazioni LSM rispetto al basale nei punteggi di entesite e dattilite alla settimana 100 nel gruppo ogni 4 settimane (-1,9 e -6,5, rispettivamente) e nel gruppo ogni 8 settimane (-2,1 e -7,5, rispettivamente) erano coerenti con quelli riportati alla settimana 52. Anche i miglioramenti della funzione fisica e della HRQoL alla settimana 24 sono stati significativamente maggiori nei 2 gruppi di guselkumab rispetto al placebo. Alla settimana 100, le variazioni di LSM rispetto al basale in HAQ DI nei gruppi ogni 4 settimane (-0,55) e ogni 8 settimane (-0,53) erano coerenti con quelle della settimana 52 e il 63-64% dei pazienti aveva un miglioramento clinicamente significativo di HAQ DI ($\geq 0,35$). Inoltre, il 35-40% dei pazienti nei gruppi guselkumab ha raggiunto una funzione fisica normalizzata (HAQ DI $\leq 0,5$) entro la settimana 100. Nei gruppi guselkumab, i miglioramenti della HRQoL entro la settimana 100 erano coerenti con quelli osservati alla settimana 52, con cambiamenti LSM Punteggi SF-36 PCS e MCS compresi rispettivamente tra 10,0 e 10,4 e tra 4,2 e 4,9.

Alla settimana 24, i pazienti randomizzati con guselkumab avevano tassi di risposta più elevati per le valutazioni della cute (IGA e PASI) rispetto al placebo. Tra i pazienti che hanno ricevuto guselkumab dalla settimana 0, il 62% di quelli nel gruppo ogni 4 settimane e il 55% nel gruppo ogni 8 settimane avevano un punteggio IGA di 0 alla settimana 100 e il 76% e il 72% avevano un IGA 0/1 risposta, rispettivamente. Inoltre, l'82-83% dei pazienti nei gruppi guselkumab ha raggiunto PASI75 alla settimana 100, il 70-74% ha raggiunto PASI90 e il 53-59% ha raggiunto PASI100.

Utilizzando misure composite dell'attività della malattia, il 38% di quelli nel gruppo ogni 4 settimane e il 40% nel gruppo ogni 8 settimane hanno raggiunto la MDA alla settimana 100. Inoltre, rispettivamente, il 14% e il 17% dei pazienti hanno raggiunto la VLDA.

Per i pazienti nel gruppo crossover placebo-guselkumab, i tassi di risposta per le manifestazioni articolari e cutanee e la risoluzione di entesite e dattilite, nonché i miglioramenti di questi punteggi, alla settimana 100 erano simili a quelli della settimana 52. Bassi tassi di progressione radiografica e miglioramenti in funzione fisica e HRQoL anche esteso alla settimana 100 in questi pazienti. Anche alla settimana 100, il 37% dei pazienti con crossover placebo ha raggiunto MDA e il 13% ha raggiunto VLDA.

Tra i pazienti nei gruppi guselkumab che hanno ottenuto una risposta ACR20, ACR50 o ACR70 alla settimana 52, il 91% nel gruppo ogni 4 settimane e l'87% nel gruppo ogni 8 settimane hanno mantenuto una risposta ACR20, l'83% e il 79%, rispettivamente, ha mantenuto una risposta ACR50 e rispettivamente il 72% e l'80% ha mantenuto una risposta ACR70 alla settimana 100. Tra i pazienti di questi 2 gruppi che hanno raggiunto i criteri MDA più severi alla settimana 52, l'81% e l'83%, rispettivamente, hanno mantenuto la MDA alla settimana 100.

Nel loro insieme, i risultati dello studio DISCOVER-2 evidenziano l'efficacia robusta e prolungata di guselkumab nel migliorare i segni e i sintomi della PsA, comprese entesite e dattilite, inibendo la progressione radiografica e diminuendo gli effetti della PsA sulla funzione fisica e HRQoL, con un profilo di sicurezza per 2 anni coerente con il profilo di sicurezza noto di guselkumab.

Riferimento bibliografico: McInnes IB, Rahman P, Gottlieb AB, Hsia EC, Kollmeier AP, Xu XL, Jiang Y, Sheng S, Shawi M, Chakravarty SD, van der Heijde D, Mease PJ. Long-Term Efficacy and Safety of Guselkumab, a Monoclonal Antibody Specific to the p19 Subunit of Interleukin-23, Through Two Years: Results From a Phase III, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Study Conducted in Biologic-Naive Patients With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 Mar;74(3):475-485. doi: 10.1002/art.42010. Epub 2022 Feb 7.

Conflitto di interesse: la dichiarazione completa del conflitto di interessi è disponibile al link: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fart.42010&file=art42010-sup-0001-Disclosureform.pdf>.

Parole chiave: artrite psoriasica, sicurezza, efficacia, anticorpo monoclonale, guselkumab

La terapia neoadiuvante nivolumab più chemioterapia nel trattamento del carcinoma polmonare resecabile

A cura della Dott.ssa Federica Fraenza

La chemioterapia neoadiuvante risulta vantaggiosa, rispetto alla sola chirurgia, nel trattamento del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC). Sebbene siano stati fatti dei progressi con le terapie adiuvanti per il NSCLC resecabile, continuano ad essere necessari trattamenti sistemici efficaci per la malattia non metastatica nel periodo perioperatorio. Nivolumab, un anticorpo anti-PD1 completamente umano, ripristina la funzione dei linfociti T antitumorali esistenti, mentre la chemioterapia migliora l'immunità antitumorale attraverso l'attivazione diretta o indiretta del sistema immunitario. I regimi terapeutici a base di nivolumab hanno mostrato un beneficio, in termini di sopravvivenza, nei pazienti con NSCLC metastatico. Nell'ambito della terapia neoadiuvante, l'immunoterapia risulta vantaggiosa nel trattamento della malattia micrometastatica, potenziando la risposta immunitaria contro le cellule tumorali. Negli studi di fase 2 effettuati sul NSCLC, nivolumab in monoterapia o in associazione a chemioterapia ha mostrato risultati promettenti in termini di risposta patologica completa, sopravvivenza e profilo di sicurezza. Tra i pazienti con NSCLC resecabile in stadio IIIA che hanno ricevuto nivolumab neoadiuvante e chemioterapia, la sopravvivenza globale a 3 anni e la sopravvivenza libera da progressione sono state 81,9% e 69,6%, rispettivamente.

Nel presente studio vengono riportati i risultati di CheckMate 816, uno studio di fase 3 volto a valutare l'efficacia e la sicurezza di nivolumab neoadiuvante più chemioterapia (tre cicli) rispetto alla sola chemioterapia (tre cicli) in pazienti con NSCLC resecabile.

Sono stati arruolati pazienti adulti con NSCLC resecabile dallo stadio IB (≥ 4 cm) a quello IIIA, con uno stato delle prestazioni ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) di grado 0 o 1 (punteggi più bassi riflettono una minore disabilità) e nessuna terapia antitumorale precedente. Sono stati esclusi i pazienti con mutazioni note di ALK e EGFR.

In questo studio internazionale, in aperto, di fase 3, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere nivolumab (360 mg) più chemioterapia a base di platino o la sola chemioterapia a base di platino (ogni 3 settimane per tre cicli), prima di sottoporsi a intervento chirurgico definitivo. Per un terzo gruppo che ha ricevuto nivolumab (3 mg/Kg ogni 2 settimane, per tre cicli) più ipilimumab (1 mg/Kg, solo ciclo 1) l'arruolamento è terminato anticipatamente sulla base dei risultati di uno studio esterno riportati durante il trial. L'intervento chirurgico doveva essere effettuato entro 6 settimane dal completamento del trattamento neoadiuvante, dopodiché i pazienti di entrambi i gruppi potevano ricevere fino a quattro cicli di chemioterapia adiuvante, radioterapia o entrambi.

Gli endpoint primari dello studio erano la risposta patologica completa (0% di cellule tumorali vitali residue nel tumore primario e nei linfonodi) e la sopravvivenza libera da eventi, definita come il tempo che intercorre tra la randomizzazione e la progressione di malattia che precludesse l'intervento chirurgico, la progressione o la recidiva della malattia dopo l'intervento chirurgico, la progressione della malattia in assenza di intervento chirurgico o la morte per qualsiasi causa. Gli endpoint secondari includevano la risposta patologica maggiore ($\leq 10\%$ di cellule tumorali vitali residue nel tumore primario e nei linfonodi), il tempo alla morte o allo sviluppo di metastasi a distanza e la sopravvivenza globale. Le analisi del DNA tumorale circolante (ctDNA) sono state eseguite con l'uso di un panel ctDNA personalizzato tumor-guided per il sequenziamento dell'intero esoma. La clearance del ctDNA è stata definita come il cambiamento prechirurgico da livelli rilevabili di ctDNA prima del ciclo 1 a livelli non rilevabili di ctDNA al ciclo 3.

È stata pianificata la randomizzazione di circa 350 pazienti per ricevere nivolumab più chemioterapia o chemioterapia da sola. Si stima che questa dimensione del campione fornisca allo studio una potenza del 90%.

Da marzo 2017 a novembre 2019, sono stati arruolati un totale di 773 pazienti. Di questi solo 505 sono stati randomizzati a ricevere nivolumab più chemioterapia (179) e chemioterapia da sola (179). In ciascun gruppo solo 176 pazienti hanno ricevuto il trattamento prespecificato. Nel gruppo di randomizzazione erano inclusi anche 113 pazienti che hanno ricevuto nivolumab neoadiuvante più ipilimumab, il cui arruolamento è terminato prima, e 34 pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia nel protocollo iniziale e che non sono stati inclusi nell'analisi primaria di popolazione. Le caratteristiche demografiche dei pazienti arruolati erano rappresentative della popolazione affetta da cancro del polmone. Il 93,8% dei pazienti del gruppo nivolumab-chemioterapia e l'84,7% del gruppo chemioterapia avevano completato il trattamento.

Tra tutti i pazienti sottoposti a randomizzazione, l'83,2% del gruppo nivolumab-chemioterapia e il 75,4% del gruppo chemioterapia da sola è stato sottoposto a chirurgia definitiva. L'intervento chirurgico è stato annullato rispettivamente nel 15,6% e nel 20,7% dei pazienti per progressione di malattia (rispettivamente 6,7% e 9,5%), eventi avversi (1,1% e 0,6%) e altri fattori (7,8% e 10,6%). Nel gruppo nivolumab più chemioterapia, rispetto al gruppo della chemioterapia da sola, la durata dell'intervento chirurgico era inferiore, l'utilizzo di approcci mini invasivi più comune e le pneumonectomie meno frequenti.

Con un follow-up minimo di 21 mesi, la sopravvivenza mediana libera da eventi è stata di 31,6 mesi con nivolumab più chemioterapia e 20,8 mesi con la sola chemioterapia. A 1 anno, la percentuale stimata di pazienti sopravvissuti senza progressione o recidiva della malattia era del 76,1% con nivolumab più chemioterapia e del 63,4% con la sola chemioterapia; a 2 anni i valori corrispondenti erano 63,8% e 45,3%. La sopravvivenza libera da eventi è stata a favore del trattamento nivolumab più chemioterapia nella maggior parte dei sottogruppi analizzati. La percentuale di pazienti con una risposta patologica completa è stata del 24,0% nel gruppo nivolumab più chemioterapia e del 2,2% nel gruppo della sola chemioterapia. Analogamente, la percentuale di pazienti con una risposta patologica maggiore è stata superiore nel gruppo nivolumab più chemioterapia rispetto a quello della sola chemioterapia. La sopravvivenza globale mediana non è stata raggiunta né nel gruppo nivolumab più chemioterapia né nel gruppo della chemioterapia da sola, in quanto il valore P per la sopravvivenza globale ($P=0,008$) non ha oltrepassato il limite della significatività statistica ($P=0,0033$). I risultati, sia per il tempo alla morte o metastasi a distanza che per la sopravvivenza libera da eventi, hanno favorito il trattamento nivolumab più chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia.

Relativamente alla valutazione del livello di ctDNA, la percentuale di pazienti con clearance del ctDNA era maggiore con nivolumab più chemioterapia (56%) rispetto alla sola chemioterapia (35%). Pertanto, la sopravvivenza libera da eventi e la risposta patologica completa sono risultate essere maggiori nei pazienti con clearance del ctDNA rispetto a quelli senza, sia nel gruppo nivolumab più chemioterapia sia in quello della sola chemioterapia.

Relativamente al profilo di sicurezza, gli eventi avversi si sono verificati nel 92,6% dei pazienti del gruppo nivolumab-chemioterapia e nel 97,2% di quelli del gruppo della sola chemioterapia. Gli eventi avversi più comuni di grado 3 o 4 correlati al trattamento, la cui incidenza è stata del 33,5% con nivolumab più chemioterapia e del 36,9% con la sola chemioterapia, sono stati neutropenia (8,5% vs 11,9%) e diminuzione della conta dei neutrofili (7,4% vs 10,8%). Eventi avversi di qualsiasi grado correlati al trattamento che hanno portato all'interruzione dello stesso si sono verificati nel 10,2% dei pazienti del gruppo nivolumab più chemioterapia e nel

9,7% di quelli del gruppo chemioterapico. Nel complesso, l'incidenza di eventi avversi immuno-mediati è stata bassa e gli eventi sono stati principalmente di grado 1 o 2. L'evento avverso immuno-mediato più comune con nivolumab più chemioterapia è stato il rash (nell'8,5% dei pazienti), mentre nell'1,1% dei casi si è manifestata polmonite di grado 1 o 2. Sono stati osservati tre decessi correlati al trattamento, tutti nel gruppo chemioterapico da solo. La comparsa di eventi avversi di qualsiasi grado ha portato ad un ritardo dell'intervento chirurgico nel 3,4% dei pazienti che hanno ricevuto nivolumab più chemioterapia, rispetto al 5,1% di quelli che hanno ricevuto la sola chemioterapia, con cancellazioni dello stesso rispettivamente nell'1,1% e nello 0,6%. Eventi avversi di qualsiasi grado, identificati come complicanze chirurgiche, si sono verificati nel 41,6% dei pazienti del gruppo nivolumab più chemioterapia e nel 46,7% di quelli del gruppo della sola chemioterapia.

Lo studio CheckMate 816 fornisce un forte razionale biologico a sostegno dell'utilizzo di nivolumab, nel contesto di una terapia neoadiuvante, per il trattamento del NSCLC reseccabile. I risultati del presente studio mostrano infatti che tre cicli di nivolumab più chemioterapia migliorano gli outcome clinici dei pazienti con NSCLC in stadio da IB a IIIA, senza ostacolare la fattibilità dell'intervento chirurgico o aumentare l'incidenza di eventi avversi rispetto alla sola chemioterapia. Sulla base di questo studio, nivolumab in combinazione con chemioterapia è stato approvato dalla FDA come trattamento neoadiuvante per pazienti adulti con NSCLC reseccabile (tumori ≥ 4 cm o linfonodi positivi).

Riferimento bibliografico: Forde PM, Spicer J, Lu S, Provencio M, Mitsudomi T, Awad MM, Felip E, Broderick SR, Brahmer JR, Swanson SJ, Kerr K, Wang C, Ciuleanu TE, Saylor GB, Tanaka F, Ito H, Chen KN, Liberman M, Vokes EE, Taube JM, Dorange C, Cai J, Fiore J, Jarkowski A, Balli D, Sausen M, Pandya D, Calvet CY, Girard N; CheckMate 816 Investigators. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Apr 11.

Parole chiave: nivolumab, terapia neoadiuvante, chemioterapia, NSCLC

Analisi di sicurezza ed efficacia nel trattamento di pazienti con sclerosi laterale amiotrofica a seguito della somministrazione endovenosa a lungo termine di Edaravone

A cura della Dott.ssa Raffaella Di Napoli

Nel 2006 l'Edaravone, dopo aver rallentato il declino della funzione motoria nei roditori transgenici per la SOD (superossido dismutasi-1), è stato introdotto nella ricerca clinica per il trattamento della sclerosi laterale amiotrofica (SLA). Questa malattia neurodegenerativa, presenta un decorso silenzioso, fino a quando la progressiva perdita dei motoneuroni danneggiati non riesce più ad essere compensata da quelli sopravvissuti. A seguito di tale situazione subentrano sintomi quali debolezza muscolare o rigidità, atrofia, e infine insufficienza nutrizionale e respiratoria che possono determinare un esito fatale. La sopravvivenza media varia da 2 a 4 anni dall'esordio dei sintomi e ad oggi l'unico farmaco approvato dalle principali autorità farmaceutiche è Riluzolo®. Pertanto risulta evidente la necessità di nuove terapie, per contrastare l'avanzamento della SLA.

L'edaravone, già di utilizzo nel trattamento di pazienti colpiti da ictus ischemico, potrebbe essere utilizzato anche nei soggetti affetti da sclerosi laterale amiotrofica, grazie al suo effetto neuroprotettivo attraverso la sua attività scavenging verso i radicali dell'ossigeno.

Nel presente studio, gli autori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza a lungo termine della terapia con Edaravone per via endovenosa come trattamento aggiuntivo alla cura standard con Riluzolo® per i pazienti con SLA in un contesto clinico.

Tra giugno 2017 e marzo 2020 in 12 centri accademici tedeschi è stato condotto uno studio di coorte multicentrico. Questo ha confrontato 324 pazienti affetti da SLA, in particolare 194 sono stati trattati con Edaravone per via endovenosa più Riluzolo® e 130 hanno ricevuto solo il Riluzolo®. Edaravone è stato somministrato per via endovenosa da medici o da infermieri

sotto la delega di un medico, con un dosaggio di 60 mg/die in un ciclo alternato di 14 giorni di trattamento con 14 giorni di riposo.

Tutti i pazienti reclutati avevano la SLA probabile o definita secondo i criteri di El Escorial e con insorgenza della malattia tra dicembre 2012 e aprile 2019.

La sicurezza è stata valutata, sia analizzando gli effetti avversi potenzialmente associati nei pazienti che hanno ricevuto almeno 1 dose di Edaravone, sia controllando un aumento sproporzionato della progressione della malattia e un eccesso di mortalità.

Coloro che per 16 settimane consecutive hanno ricevuto Edaravone sono stati inclusi nelle analisi di corrispondenza del punteggio di propensione e di efficacia.

La corrispondenza del punteggio di propensione è stata condotta utilizzando il metodo descritto da Thoemmes, mentre la qualità della corrispondenza è stata valutata confrontando le caratteristiche di base tra i pazienti trattati con Edaravone e i pazienti di controllo.

L'outcome primario, per valutare l'efficacia di Edaravone, era la progressione della malattia durante il follow-up.

Gli outcome secondari erano la probabilità di sopravvivenza, la sopravvivenza libera da ventilazione e il cambiamento nei tassi di progressione della malattia da prima del basale al trattamento, misurati utilizzando il punteggio ALSFRS-R.

Inoltre è stata valutata l'aderenza al trattamento con Edaravone in base al tempo e allo stato della terapia (in corso, interrotta o decesso) a intervalli di 3 mesi. I pazienti che hanno interrotto il trattamento sono stati contattati al fine di reperire la motivazione, mentre per identificare la soddisfazione a seguito del trattamento è stato sottoposto ai pazienti un "Questionario sulla soddisfazione del trattamento dei farmaci".

Per analisi statistiche sono stati utilizzati SPSS, versione 26.0 (SPSS Inc), con estensione SPSS PSmatching3. Tutti i test sono stati eseguiti con un livello di significatività di $P = .05$. In particolare, per campioni indipendenti sono stati utilizzati il test t a 2 code o il test di Mann-Whitney, mentre per i campioni correlati è stato utilizzato il test dei ranghi con segno di Wilcoxon. I grafici di Kaplan-Meier con un test log-rank stratificato per quintili del punteggio di propensione sono stati utilizzati per le analisi della probabilità di sopravvivenza e del tempo alla ventilazione.

Tra giugno 2017 e marzo 2020, 125 uomini e 69 donne con SLA avevano iniziato il trattamento con Edaravone per via endovenosa.

Durante il follow-up non è stata valutata una differenza statisticamente significativa ($P = .37$) circa la progressione della malattia. In particolare, questa è risultata per 116 pazienti trattati in media per 13,9 mesi con Edaravone di $-0,91$ punti/mese, mentre nei 116 pazienti trattati con la terapia standard in media per 11,2 mesi è stata $-0,85$ punti/mese.

Relativamente all'outcome primario, non sono state osservate differenze significative quando è stata confrontata la variazione della progressione della malattia prima del basale (Δ FRS) con la progressione media della malattia durante il trattamento (Edaravone, $-0,31$ punti/mese; controllo, $-0,19$ punti/mese; $P = 0,11$).

Per quanto riguarda la probabilità di sopravvivenza dopo il basale, (follow-up mediano, 11,4 mesi; $n = 260$) questa non differiva significativamente nei due gruppi di pazienti.

È emerso inoltre che il 15% dei pazienti stava già utilizzando la ventilazione al basale, mentre il 29% ha iniziato la ventilazione durante il follow-up.

Dall'analisi effettuate sulla probabilità di sopravvivenza media senza la ventilazione dopo il basale, non sono emersi dati significativi relativamente ai due gruppi di pazienti (Edaravone, 21,7 mesi; controllo, 19,7 mesi; $P = 0,40$).

In 30 casi si sono verificati potenziali eventi avversi associati al trattamento e in particolare 24 eventi sono stati considerati associati al farmaco (reazioni allergiche $n=4$; disregolazione ortostatica $n=4$; affaticamento $n=4$; eczema o dermatite $n=3$; disturbi dell'andatura $n=2$; disturbi visivi $n=1$; vampate di calore $n=1$; debolezza generale $n=1$; mal di testa $n=1$; transaminasi elevate $n=1$; sanguinamento intracranico sotto somministrazione di anticoagulanti orali $n=1$; mancanza di respiro $n=1$), mentre 6 sono stati correlati all'infusione (infezioni portuali $n=5$; tromboflebite $n=1$).

Le tromboflebiti e le infezioni si sono verificate sia durante le prime 24 settimane che durante il trattamento a lungo termine, mentre le reazioni allergiche sono state osservate solo nelle prime 24 settimane di trattamento. Inoltre in 7 casi c'è stato il ricovero del paziente principalmente a causa di infezioni, indipendentemente dalla progressione della malattia SLA.

Durante il trattamento attivo con Edaravone sono deceduti 33 pazienti che presentavano fattori prognostici peggiori al basale rispetto ai pazienti sopravvissuti. Tra le condizioni riscontrate, ritroviamo: una più rapida progressione della malattia prima del trattamento (Δ FRS -0,85 punti/mese vs -0,52 punti/mese; $P = 0,003$), punteggio ALSFRS-R inferiore (34,0 vs 38,0, $P = .02$) e età avanzata all'esordio della malattia (57,1 anni vs 55,5 anni; $P = .04$). Analizzando anche la percentuale di pazienti con funzione respiratoria compromessa, questa non è risultata significativamente più alta (16 su 33 [49%] vs 50 su 140 [36%]; $P = .16$). All'analisi, il 26% dei pazienti ha interrotto il trattamento; i motivi dell'interruzione sono stati molteplici: decisione del paziente (29%), copertura dei costi da parte dell'assicurazione sanitaria non estesa (18%), effetti avversi (16%), impossibilità di garantire le infusioni in ambito ambulatoriale (6%) e motivo sconosciuto (31%). Infine dal questionario è emerso che i pazienti che hanno ricevuto Edaravone e che hanno interrotto la terapia hanno mostrato una soddisfazione globale inferiore rispetto al controllo, mentre i loro punteggi di efficacia e convenienza non erano significativamente inferiori.

Dai risultati di questo studio di coorte multicentrico che utilizzava la corrispondenza del punteggio di propensione è emerso che, i pazienti con la SLA seppure trattati con una terapia endovenosa di Edaravone a lungo termine ben tollerata, non mostravano beneficio clinicamente rilevante rispetto alla sola terapia standard.

Riferimento: Witzel S, Maier A, Steinbach R, Grosskreutz J, Koch JC, Sarikidi A, Petri S, Günther R, Wolf J, Hermann A, Prudlo J, Cordts I, Lingor P, Löscher WN, Kohl Z, Hagenacker T, Ruckes C, Koch B, Spittel S, Günther K, Michels S, Dorst J, Meyer T, Ludolph AC; German Motor Neuron Disease Network (MND-NET). Safety and Effectiveness of Long-term Intravenous Administration of Edaravone for Treatment of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2022 Feb 1.

Conflitto di interesse: Gli autori dichiarano di avere conflitto di interesse

Parole chiave: Edaravone, efficacia, sicurezza, SLA, progressione della malattia

Effetti anti-stress di una combinazione di magnesio, teanina, rodiola e complesso di vitamine del gruppo B: studio randomizzato contro placebo

A cura della Prof.ssa Lara Testai

Lo stress è un problema che colpisce quasi il 30% della popolazione e sale ad oltre il 40% negli operatori sanitari; le cui conseguenze sono impattanti sia dal punto di vista fisico che mentale, con riduzione della qualità della vita. Spesso vengono prescritti ansiolitici, sedativi, anti-depressivi e beta-bloccanti, ma i loro effetti avversi possono essere rilevanti; pertanto c'è grande interesse nell'uso di estratti di origine vegetale e minerali, per i possibili risvolti positivi nel trattamento dello stress e i minimi effetti indesiderati.

Diversi studi suggeriscono che il magnesio possieda azione positiva contro lo stress e la percezione del dolore, tanto da indicarlo in alcuni casi per la gestione dei sintomi della fibromialgia. Rodiola è una pianta ad azione adattogena, che promuove effetti positivi sullo stimolo algogeno, spesso presente nei soggetti che vivono una condizione cronica di stress. A questo proposito il tè verde, contenente teanina, è stato messo in correlazione con una protezione contro il dolore neuropatico in diversi modelli animali.

Sulla base di questi dati della letteratura, il presente studio ha valutato la combinazione di magnesio, vitamine del complesso B (B6, B9 e B12), rodiola e tè verde, denominata Mg-Teadiola, su una popolazione di soggetti sani esposti ad una condizione di stress da almeno 1 mese e definita cronica.

Sono stati arruolati i soggetti che al questionario Depression Anxiety Stress Scale (DASS-42) raggiungevano un punteggio non inferiore a 14, indicativo di una condizione di stress, e non facevano uso di trattamenti farmacologici o diete specifiche.

Nello specifico, il complesso di nutraceutici utilizzato nello studio prevedeva un intake quotidiano di 150 mg di magnesio, 0,7 mg di vitamina B6, 0,1 mg di vitamina B9, 1,25 mg di vitamina B12, 222mg di estratto di rodiola e 125 mg di estratto di tè verde (contenente 50 mg di teanina) per 28 giorni con un follow-up a 56 giorni (NCT04391452).

Dunque, 106 pazienti sono stati randomizzati (1:1) nel braccio di intervento (n=51) e nel braccio placebo (n=55), di questi 100 terminavano il protocollo. L'endopoint primario è stato la riduzione dello stress, valutato sulla base dello score ottenuto attraverso la compilazione del questionario DASS-42. Gli endpoint secondari includevano la valutazione dello stress e degli altri parametri associati al questionario DASS-42, ovvero i sintomi depressivi e l'ansia al giorno 14, la percezione algogena (attraverso la scala PCS: Pain Catastrophizing Scale) e la qualità del sonno (utilizzando la scala PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index) al giorno 14 e 28, e infine le variazioni dei livelli di magnesio nel sangue e nelle urine tra baseline e giorno 14 e 28. Lo studio era volto a valutare anche la sicurezza d'uso e la tollerabilità del prodotto.

Gli score del questionario DASS-42 collegati allo stress risultavano ridotti in modo significativo dal baseline al giorno 28 (corrispondente alla fine della supplementazione) nel braccio trattato con Mg-Teadiola e anche in confronto con il braccio di controllo. Una simile riduzione si osservava già al giorno 14. Al giorno 28 si osservava anche una minore sensibilità al freddo tra gruppo trattato e placebo e, sebbene in modo non significativo, una minore sensibilità algogena verso il caldo. Non emergevano invece differenze significative tra i due gruppi di pazienti per quanto riguarda gli score del DASS-42 associati a depressione e ansia e gli score derivanti dal questionario PCS, sia al giorno 14 che 28. Al giorno 28 si registrava un trend di miglioramento del questionario relativo alla qualità del sonno, che diventava significativo al giorno 56.

Inoltre i livelli di magnesio nel sangue erano sovrapponibili tra i due gruppi arruolati nello studio (circa 0.87 mmol/L) e rimanevano stabili per tutta la durata dello studio e anche al follow-up; mentre l'escrezione nelle urine di magnesio mostrava un leggero incremento al giorno 14 e 28, suggerendo una saturazione dei depositi di magnesio.

Relativamente alla valutazione di eventuali effetti avversi, sebbene non sia stato dimostrato il nesso di causalità, nel 30 % dei pazienti sono stati riportati mal di testa o attacchi di emicrania.

In conclusione, questo complesso di nutraceutici si è rivelato efficace nel trattamento dello stress, con effetti sulla qualità del sonno e sulla percezione del dolore che meritano di essere ulteriormente investigati in futuro.

Parole chiave: DASS-42 scale, dolore, stress, nutraceutici, qualità del sonno, ansia, eventi avversi.

Fonte: Noah, L.; Morel, V.; Bertin, C.; Pouteau, E.; Macian, N.; Dualé, C.; Pereira, B.; Pickering, G. Effect of a Combination of Magnesium, B Vitamins, Rhodiola, and Green Tea (L-Theanine) on Chronically Stressed Healthy Individuals—A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients* 2022, 14, 1863. <https://doi.org/10.3390/nu14091863>.

SIF FARMACI IN EVIDENZA

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

http://www.sifweb.org/info_farmaci

Direttore responsabile Prof.ssa Annalisa Capuano (Università della Campania)

Coordinatori Dott.ssa Maria Cecilia Giron (Università di Padova)

Web Editor	Dott. Federico Casale (Università di Torino)
Hanno contribuito a questo numero:	Dott.ssa Federica Fraenza (Università della Campania) Dott.ssa Raffaella di Napoli (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@sigr.it; 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 informazioni precise ed aggiornate, ma non si assume alcuna responsabilità né garantisce la completezza ed esaustività delle informazioni messe a disposizione. In particolare, SIF precisa che le risposte fornite ai quesiti medico / tossicologici sono fornite sulla base della raccolta di fonti bibliografiche esistenti (rispetto alle quali non si garantisce la esaustività). Pertanto, dalle risposte ai quesiti non devono essere tratte conclusioni se non un mero richiamo alle fonti presenti in letteratura. La SIF, inoltre, avvisa gli utenti che le informazioni contenute nel proprio sito e le risposte ai quesiti hanno finalità meramente divulgative, informative ed educative e non possono in alcun modo sostituire la necessità di consultare il Ministero della Salute, l'Istituto Superiore di Sanità e più in generale le Istituzioni nazionali ed internazionali attive in materia. IL SITO INTERNET DI SIF E LE RISPOSTE AI QUESITI NON DEVONO IN ALCUN MODO ESSERE CONSIDERATI PARERI MEDICI. SIF, quindi, declina ogni responsabilità circa l'utilizzo del proprio sito, delle informazioni in esso contenute e delle risposte ai quesiti ed avverte l'utente che ogni e qualsiasi contenuto ed informazione del sito (comprese le risposte ai quesiti) sarà utilizzata sotto diretta e totale responsabilità dell'utente stesso. Né SIF, né alcuna altra parte implicata nella creazione, realizzazione e pubblicazione del sito internet di SIF e nelle redazioni delle risposte ai quesiti possono essere ritenute responsabili in alcun modo, né per alcun danno diretto, incidentale, conseguente o indiretto che deriva dall'accesso, uso o mancato uso di questo sito o di ogni altro ad esso collegato, o di qualunque errore od omissione nel loro contenuto. Gli autori e redattori del "Centro SIF di Informazione sul Farmaco" sono Farmacologi, Medici, Farmacisti e Biologi, e quanto riportato deriva da affidabili ed autorevoli fonti e studi scientifici, accompagnato dai relativi estratti o riferimenti bibliografici alle pubblicazioni. In ogni caso, le informazioni fornite, le eventuali nozioni su procedure mediche, posologie, descrizioni di farmaci o prodotti d'uso sono da intendersi come di natura generale ed a scopo puramente divulgativo ed illustrativo. Non possono, pertanto, sostituire in nessun modo il consiglio del medico o di altri operatori sanitari. Le informazioni fornite da "La SIF Risponde", unicamente tramite posta elettronica (webmaster@sifweb.org), possono riguardare dati a disposizione su principi attivi ma non sulle patologie in oggetto, né eventuali indicazioni relative a nominativi di medici o altre figure professionali.

Nulla su <http://www.sifweb.org/>, sulle relative newsletter, e-mails, o qualsiasi dei progetti della SIF, può essere interpretato come un tentativo di offrire o rendere un'opinione medica o in altro modo coinvolta nella pratica della Medicina. La Società Italiana di Farmacologia, i suoi Soci od altre parti ed essa

connesse non possono, quindi, essere ritenuti responsabili circa risultati o conseguenze di qualunque utilizzo o tentato utilizzo di una qualsiasi delle informazioni riportate. Il servizio è totalmente gratuito e non esistono conflitti di interesse o finalità di lucro. Non sono ammesse la divulgazione e la diffusione della newsletter "SIF – Farmaci in Evidenza" senza precedente autorizzazione scritta della Società Italiana di Farmacologia.

RICEZIONE NEWSLETTER

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

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