

zione delle lesioni focali epatiche con RM attraverso letture eseguite da radiologi non partecipanti allo studio (letture cieche). L'individuazione delle lesioni, in immagini T<sub>2</sub>-pesate, è risultata significativamente superiore con Resovist® rispetto all'impiego della RM senza mezzo di contrasto. La sensibilità nell'acquisizione delle immagini T<sub>2</sub>-pesate è risultata migliore dopo somministrazione di Resovist® rispetto a quella ottenuta con sequenze T<sub>1</sub>-pesate impiegando composti al gadolinio<sup>1-11</sup>.

#### Tollerabilità

È stata valutata complessivamente in 1053 pazienti, 171 inclusi negli studi di fase II e 882 arruolati negli studi di fase III. Sul totale dei pazienti non si sono riscontrati effetti indesiderati seri a medio o a lungo termine. Effetti transitori sono stati cefalea, nausea, dolore addominale e alla schiena, sensazione di caldo o freddo nel sito d'iniezione. Dopo la somministrazione di Resovist® si sono verificati un caso di temporaneo incremento dei valori pressori e un caso di reazione simil-allergica<sup>2</sup>. Il monitoraggio del metabolismo del ferro nei soggetti inclusi negli studi ha evidenziato una riduzione della transferrina totale e un lieve ma significativo e costante aumento dei valori di sideremia che si sono normalizzati dopo 2-7 giorni. Inoltre è stato evidenziato un transitorio aumento dose-dipendente del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) e una riduzione significativa dei livelli di fattore XI.

#### Il nostro giudizio

Resovist® è il primo prodotto a base di nanoparticelle di ossido di ferro che può essere somministrato mediante bolo endovenoso rapido, consentendo l'esecuzione immediata dell'esame dinamico del fegato in sequenze T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub> pesate. Il rap-

porto rischio/beneficio di questo mezzo di contrasto sembra accettabile.

#### Bibliografia

1. K. Shamsi et al. Superparamagnetic Iron Oxide Particles (SH 555A): Evaluation of efficacy in three doses for Hepatic MR Imaging. *Radiology*, 206: 365-371; February 1998.
2. A.F. Kopp et al. MR Imaging of the liver with Resovist: Safety, Efficacy and Pharmacodynamic Properties. *Radiology*, 204: 749-756; September 1997.
3. P. Reimer et al. Hepatic Lesion Detection and Characterization: Value of nonenhanced MR Imaging, Superparamagnetic Iron Oxide-enhanced MR Imaging and Spiral CT-ROC Analysis. *Radiology*, 217: 152-158; October 2000.
4. S. Arbab et al. Ferumoxides-enhanced Double-Echo T2-weighted MR Imaging in Differentiating Metastases from Nonsolid Benign Lesions of the Liver. *Radiology*, 225: 151-158; 2002.
5. P. Reimer et al., T1 Effects of a bolus-injectable Superparamagnetic Iron Oxide, SH U 555 A. Dependence on Field strength and plasma concentration-preliminary clinical Experience with Dynamic T1-weighted MR Imaging. *Radiology*, 209: 831-836; December 1998.
6. B. van Etten et al., Ferumoxides-enhanced magnetic resonance imaging techniques in pre-operative assessment for colorectal liver metastases. *EJSO*, 28:645-651; 2002.
7. J. H. Lim et al. Cospicuity of Hepatocellular Nodular Lesions in Cirrhotic Livers at Ferumoxides-enhanced MR imaging: importance of Kupffer cell number. *Radiology*, 220: 669-676; 2001.
8. D. Pauleit et al. Hepatocellular Carcinoma: detection with Gadolinium and Ferumoxides-enhanced MR imaging of the liver. *Radiology*, 222: 73-80; 2002.
9. C. Del Frate et al. Detection of liver metastases: comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced and ferumoxides-enhanced MR imaging examinations. *Radiology*, 225: 766-772; 2002.
10. A. Tanimoto et al. Superparamagnetic Iron Oxide-mediated hepatic signal intensity change in patients with and without cirrhosis: pulse sequence effects and kupffer cell function. *Radiology*, 222: 661-666; 2002.
11. Monografia Resovist. Schering.

#### MITOXANTRONE

(Antraciline - L01DB07)

Novantrone® (WYETH LEDERLE)

ev 10 mg/5 ml 1 fl - € 162,80

Classe C per uso ospedaliero

ev 20 mg/10 ml 1 fl - € 314,25

Classe A per uso ospedaliero

#### Indicazioni

- Chemioterapia delle forme di carcinoma della mammella in fase avanzata e/o metastatiche, del linfoma non-Hodgkin, della leucemia non linfocitica acuta dell'adulto, della leucemia mieloide cronica in crisi blastica, del carcinoma epatocellulare.
- In combinazione con basse dosi di cortisonici orali, incluso prednisone e idrocortisone, nel trattamento palliativo iniziale di pazienti con sintomatologia dolorosa correlata a carcinoma della prostata in stato avanzato non rispondente a terapia ormonale.
- Nei pazienti ambulatoriali (non ancora costretti alla sedia a rotelle) affetti da sclerosi multipla progressiva cronica secondaria con o senza attacchi intermittenti che siano in una fase attiva della malattia, questa fase viene definita da due attacchi o da un peggioramento EDSS di almeno un punto in 18 mesi.

**Nuova indicazione terapeutica di principio attivo registrato mediante procedura nazionale.**

Mitoxantrone, farmaco citotossico della famiglia delle antraciline già ampiamente utilizzato in ambito oncologico, è stato valutato per la sua azione immunosoppressiva nel trattamento della sclerosi multipla (MS), malattia cronica autoimmune del sistema nervoso centrale. Mitoxantrone è indicato nella fase cronica secondaria della malattia che si manifesta entro 10-25 anni dalla diagnosi di sclerosi multipla "recidivante-remittente" (RRMS, *relapsing-remitting multiple sclerosis*) in quasi il 50% e in oltre l'80% dei casi rispettivamente, e che è caratterizzata da lenta progressione della disabilità neurologica (SPMS, *secondary progressive multiple sclerosis*)<sup>1</sup>.

#### Efficacia

Un RCT di fase III<sup>2,4,5</sup>, multicentrico, in aperto vs placebo, condotto su 188 pazienti con SPMS e RRMS con progressivo peggioramento dopo le ricadute, ha valutato mitoxantrone vs placebo dopo trattamento di 24 mesi. Quali outcome primari sono stati considerati due *end point*: l'effetto sulla *disabilità\** e sulle *ricadute\*\**. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo (64), mitoxantrone 5 mg/m<sup>2</sup> (64), mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> (60) per infusione endovenosa ogni 3 mesi per 24 mesi; circa il 70% dei pazienti sono stati valutati in un *follow up* di ulteriori 12 mesi. Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> si è dimostrato più efficace di placebo sia in termini di rallentamento della disabilità, sia rispetto al numero totale di ricadute che al tempo trascorso fino alla prima ricaduta (p < 0,0001). Per il braccio 5 mg/m<sup>2</sup> non sono disponibili dati di significatività statistica nel confronto né vs placebo, né vs il dosaggio più alto.

Un RCT di fase II<sup>3,5</sup>, in aperto e multicentrico ha valutato l'ef-

ficacia di mitoxantrone (ev 20 mg/mese, pari a 12 mg/m<sup>2</sup>/mese in un adulto di media corporatura) + metilprednisolone (ev 1 g/mese) vs metilprednisolone (ev 1 g/mese) in 42 soggetti affetti da SPMS e RRMS con deficit neurologici tra le ricadute. Lo studio ha avuto una durata di 6 mesi ed end point primario è stata la percentuale, determinata ogni mese, di pazienti privi di nuove lesioni evidenziate con risonanza magnetica per immagini con gadolinio. Durante lo studio la percentuale di pazienti liberi da nuove lesioni è progressivamente aumentata fino al 90% nel gruppo mitoxantrone + metilprednisolone e 31% nel gruppo solo metilprednisolone (p = 0,001).

#### Tollerabilità

La tollerabilità di mitoxantrone in pazienti con MS è stata valutata in 599 soggetti, 145 degli RCT sopra riportati<sup>2,4-6</sup> e 454 pazienti affetti da varie forme di MS valutati in un'analisi retrospettiva che ha considerato il trattamento con mitoxantrone nell'arco di 10 anni<sup>6</sup>. La massima dose cumulativa somministrata è stata di 96 mg/m<sup>2</sup> per i pazienti dello studio di fase III e 101 mg/m<sup>2</sup> nello studio di fase II. Nello studio retrospettivo il 93% dei soggetti avevano ricevuto una dose cumulativa minore di 100 mg/m<sup>2</sup> ma 6 avevano ricevuto più di 140 mg/m<sup>2</sup> con una dose cumulativa massima pari a 183,3 mg/m<sup>2</sup>.

Gli effetti avversi più frequenti sono stati nausea, infezioni respiratorie e del tratto urinario, amenorrea, stomatiti, leucopenia, astenia e alopecia<sup>2,4-6</sup>.

In letteratura è riportata una grave cardiotoxicità associata a mitoxantrone in terapie oncologiche: nessun paziente nei due RCT ha riportato segni di cardiotoxicità grave e 1 paziente nello studio di fase III ha interrotto il trattamento per variazioni elettrocardiografiche. Tra i soggetti considerati nello studio retrospettivo 7 (dose cumulativa compresa tra 41 mg/m<sup>2</sup> e 130 mg/m<sup>2</sup>) hanno interrotto la terapia per problemi cardiaci e di questi 2 sono stati i morti con evidenze di cardiotoxicità<sup>6</sup>.

La valutazione del profilo di tossicità di mitoxantrone lascia tuttavia alcuni dubbi: il limitato numero di pazienti considerati negli studi di fase III e II e il fatto che gli "osservatori" di questi studi non erano "ciechi" alla randomizzazione. Inol-

tre, nello studio retrospettivo sono state considerate solo reazioni avverse correlate a tossicità già note di mitoxantrone, con la possibilità che ne siano state scartate di potenziali perché precedentemente non riconosciute<sup>6</sup>.

#### Il nostro giudizio

Sotto il profilo di efficacia mitoxantrone è risultato più efficace di placebo o del solo metilprednisolone nel trattamento di pazienti affetti da SPMS, condizione priva di alternative terapeutiche. Tuttavia, la potenziale cardiotoxicità dose-dipendente di mitoxantrone, che ne fa raccomandare una dose cumulativa massima di 120 mg/m<sup>2</sup>, raggiungibile in 2-3 anni di terapia, ne limita un uso prolungato che sembrerebbe necessario per la patologia.



#### Bibliografia

1. Filippi M, Martinelli-Boneschi F, Comi G, Rovaris M. Mitoxantrone for secondary progressive and progressive relapsing multiple sclerosis (Protocol for a Cochrane Review). The Cochrane Library 1, 2003.
2. Hartung HP, Gonsette R, König N, Guseo A, Morrissey SP, Krapf H, Zwingers T and the Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet 2002 dec 21-28; 360 (9350): 2018-25.
3. Edan G et al. Therapeutic effect of mitoxantrone combined with methylprednisolone in multiple sclerosis: a randomised multicentre study of active disease using MRI and clinical criteria. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 1997; 52: 112-8.
4. Micromedex Physicians' Desk Reference.
5. Novantrone® Executive Summary. Advisory Committee Briefing Document. in [www.fda.gov/ohrms/dockets](http://www.fda.gov/ohrms/dockets)
6. FDA Safety Review, New Drug Application n° 21-120, Novantrone®. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)

\* L'effetto sulla disabilità è stato espresso come variazione media rispetto ai valori iniziali del punteggio di EDSS (*Extended Disability Status Score*), dei valori dell'indice di deambulazione (AI) e dello status neurologico standard (SNS) dopo 24 mesi, misurati come differenza tra il punteggio all'inizio dello studio e quello dopo 24 mesi di terapia: un valore negativo indica un miglioramento della patologia, un valore positivo indica un peggioramento della patologia, più alto è il punteggio maggiore è la progressione della malattia.

\*\* L'effetto sulle ricadute è stato valutato in termini di numero di ricadute trattate con corticosteroidi (metilprednisolone 500 mg/die per 5 giorni) e mesi alla prima ricaduta che ha richiesto corticosteroidi.

## Confezioni complementari

Per le indicazioni di registrazione si rimanda alla scheda tecnica del prodotto.

### Nel territorio

#### SALBUTAMOLO

(Adrenergici antiasmatici - R03CC02)

Ventmax® (CHIESI)

sol nebul 5 mg/2 ml 20 cont monodose - € 13,83

Classe A

**Nuovo dosaggio registrato mediante procedura nazionale.**

Ventmax® formulato in soluzione da nebulizzare, con il nuovo dosaggio da 5 mg di salbutamolo per flaconcino monodose,

affianca la già presente formulazione in monodose da 2,5 mg/2 ml recentemente immessa sul mercato.

Rispetto a quest'ultima aumenta la concentrazione: un flaconcino da 2 ml contiene il doppio di principio attivo.

Analogamente a quanto commentato per il dosaggio più basso (*DsF 6/2002*), anche questa nuova formulazione di Ventmax®, non sembra offrire nulla di particolarmente conveniente, neppure in termini economici, rispetto a quanto già esistente sul mercato.

