

# 3. EPIDEMIOLOGIA di ONJ e FARMACI associati

Versione 2.0/2015  
Aggiornato a ottobre 2017



SICMF  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI CHIRURGIA  
MAXILLO-FACCIALE



SPMO  
SOCIETÀ ITALIANA  
DI PATOLOGIA  
E MEDICINA ORALE



# ONJ: dati epidemiologici

**Dati non definitivi, utilizzo di indici diversi  
(incidenza, prevalenza, frequenza)**

Abbreviations: BP, bisphosphonate; IV, intravenous; RCT, randomized controlled clinical trial.  
<sup>a</sup> Sample size in parentheses.  
<sup>b</sup> Zoledronate.  
<sup>c</sup> Oral ibandronic acid.

**Table 1**  
**Risk for MRONJ among patients with cancer grouped by medication**

Authors, <sup>Ref.</sup> Year	Study Design	Medication					
		Placebo <sup>a</sup>	IV BP <sup>b</sup>	Oral BP <sup>c</sup>	Denosumab	Bevacizumab	Bevacizumab and Zoledronate
Gnant et al, <sup>6</sup> 2015	RCT	0% (903)	0% (900)	—	—	—	—
Barrett-Lee et al, <sup>10</sup> 2014	RCT	—	1.3% (697)	0.7% (704)	—	—	—
Coleman et al, <sup>7</sup> 2014	RCT	0% (1678)	1.7% (1681)	—	—	—	—
Qi et al, <sup>5</sup> 2014	Systematic review	0% (1450)	1.1% (2928)	—	1.7% (4585)	—	—
Henry et al, <sup>11</sup> 2014	RCT	—	1.1% (792)	—	0.8% (786)	—	—
Jackson et al, <sup>12</sup> 2014	RCT	—	3.7% (981)	—	—	—	—
Chiang et al, <sup>8</sup> 2013	Prospective cohort study	—	0% (414)	—	—	—	—
Van den Wyngaert et al, <sup>13</sup> 2013	Prospective cohort study	—	6% (298)	—	—	—	—
Scagliotti et al, <sup>15</sup> 2012	RCT	—	0.8% (400)	—	0.7% (411)	—	—
Guarneri et al, <sup>16</sup> 2010	Systematic review	—	—	—	—	0.2% (1076)	0.9% (233)
Stopeck et al, <sup>14</sup> 2010	RCT	—	2.0% (1020)	—	1.4% (1013)	—	—
Vahstevanos et al, <sup>9</sup> 2009	Prospective cohort study	—	6.7% (1163)	—	—	—	—
Mauri et al, <sup>4</sup> 2009	Systematic review	0.02% (5382)	0.3% (3987)	—	—	—	—

Per i pazienti **oncologici**, in trattamento con farmaci **anti-riassorbitivi** (BP, Denosumab) e/o **anti-angiogenetici** (Bevacizumab), il rischio totale di ONJ varia tra lo 0% e il 6.7%

<sup>a</sup> Sample size in parentheses.  
<sup>b</sup> Prevalence estimate. All other estimates reported in the table are incidence rates.

**Table 2**  
**Risk of MRONJ among subjects treated for osteoporosis grouped by medication**

Authors, <sup>Ref.</sup> Year	Study Design	Placebo	Zolendronate	Oral BP	Denosumab
Sugimoto et al, <sup>20</sup> 2014	RCT	—	—	—	0.1% (775) <sup>a</sup>
Bone et al, <sup>19</sup> 2013	RCT	—	—	—	—
Long-term exposure group (6 y)	—	—	—	—	0.2% (2342)
Short-term exposure group (2 y)	—	—	—	—	0.1% (2207)
Papapoulos et al, <sup>17</sup> 2012	RCT	0% (3383)	—	—	0.04% (4549)
Grbic et al, <sup>18</sup> 2010	Systematic review	0.02% (4945)	0.02% (5864)	—	—
Malden and Lopes, <sup>24</sup> 2012	Prospective cohort study	—	—	0.004% (900,000)	—
Lo et al, <sup>22</sup> 2010	Cross-sectional	—	—	0.1% <sup>b</sup> (8572)	—

Per i pazienti con **patologia osteometabolica**, in trattamento con **anti-riassorbitivi** (BP, Denosumab), il **rischio di ONJ** varia tra lo 0.004% e lo 0.2%



# ONJ DA BISFOSFONATI E ALTRI FARMACI

Quali sono i farmaci che possono determinare la ONJ?

Quali sono le categorie di pazienti a maggior rischio di ONJ?

Esistono ad oggi “nuovi” sottogruppi di popolazione a più alto rischio?

# FONTI DI DATI EPIDEMIOLOGICI

- ✓ **Studi randomizzati** (bracci con/senza farmaci in studio)
- ✓ **Studi osservazionali, case series** (bias di selezione...)
- ✓ **Studi sistematici di popolazione** (registro tumori, ecc)
- ✓ **Studi retrospettivi su database** (assicurazioni, dimissioni ospedaliere, utenti sistema sanitario)
- ✓ **Surveys di specialisti o unità specialistiche** (odonto/maxillofacciali) **o di centri/gruppi oncologici** (es. Rete Oncologica Piemonte –VdA)

# EPIDEMIOLOGIA: ONJ DA BISFOSFONATI E ALTRI FARMACI

**Dati da trials :  
SOTTOSTIMA !**

## **Pazienti oncologici**

Zoledronato	0.3-1.1%
Denosumab	0.7-1.9%
Bevacizumab	0.2%
Beva+Zoled.	0.9%

## **Pazienti osteoporotici**

BP orali	0.004-0.1%
Placebo	0-0.020%

da Ruggiero, JOMS 2014 - modif

7

# ONJ DA BISFOSFONATI

## Quali i pazienti a rischio

- A - **pazienti oncologici ed ematologici trattati con somministrazioni mensili di BP ev (pamidronato, acido zoledronico, ibandronato) per lesioni scheletriche** : è questa la categoria cui appartiene il maggior numero di casi di BRONJ riportati
- B - **pazienti non oncologici e con patologia osteo-metabolica trattati con BP orali (prevalentemente per osteopenia/osteoporosi)** : sottoposti a trattamenti prolungati (in genere > 2-3 anni) e con possibili fattori di rischio locali e/o sistemici concomitanti
- C - **pazienti non oncologici e con patologia osteo-metabolica trattati con BP per via endovenosa** (es. ibandronato 3mg ogni 3 mesi o acido zoledronico 5mg ogni 12 mesi)
- D - **pazienti oncologici trattati con acido zoledronico mensile in assenza di lesioni scheletriche (off label)**
- E - **pazienti oncologici trattati con bisfosfonati orali (prevenzione di osteoporosi)**



# BISFOSFONATI : STRUTTURA CHIMICA

## *AMINOBISFOSFONATO (NBP)*

## *Non AMINOBISFOSFONATO (non NBP)*

*Presenza di un gruppo amminico*

*Assenza di un gruppo amminico*

Alendronato  
Ibandronato  
Neridronato  
Pamidronato  
Risedronato  
Zoledronato

Clodronato  
Etidronato  
Tiludronato

Gli *Amino-BP (NBP)* hanno maggiore affinità per l'osso, e una potenza da 10 a 1000 volte maggiore rispetto ai non NBP.

# NBP (AMINOBISFOSFONATI)

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI
<b>Acido alendronico</b> (sale sodico) <b>(alendronato)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale</li> <li>▪ Trattamento dell'osteoporosi negli uomini</li> <li>▪ Trattamento e prevenzione dell'osteoporosi indotta dai glicocorticoidi</li> </ul>
<b>Acido alendronico</b> <b>(alendronato)</b> + <b>colecalfiferolo (Vit D)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in pazienti che sono carenti di vitamina D e non assumono già terapia specifica</li> </ul>
<b>Acido ibandronico</b> (sale monosodico monoidrato) <b>(ibandronato)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella e metastasi ossee</li> <li>▪ Trattamento dell'ipercalcemia maligna</li> </ul>
<b>Acido ibandronico</b> (sale monosodico monoidrato) <b>(ibandronato)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale in soggetti ad elevato rischio di frattura</li> </ul>
<b>Acido neridronico</b> (sale sodico) <b>(neridronato)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Osteogenesi imperfetta</li> <li>▪ Malattia ossea di Paget</li> </ul>
<b>Acido pamidronico</b> (sale disodico) <b>(pamidronato)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affetti da tumore della mammella con metastasi ossee/mieloma multiplo con lesioni ossee</li> <li>▪ Trattamento dell'ipercalcemia maligna</li> </ul>
<b>Acido risedronico</b> (sale sodico) <b>(risedronato)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prevenzione degli eventi scheletrici nell'osteoporosi post-menopausale</li> <li>▪ Trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture</li> <li>▪ Mantenimento o aumento della massa ossea in terapia cortico-steroidea prolungata sistemica post-menopausa</li> </ul>
<b>Acido zoledronico</b> (monoidrato) <b>(zoledronato)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prevenzione di eventi scheletrici in pazienti affetti da tumori solidi con metastasi ossee</li> <li>▪ Trattamento ipercalcemia neoplastico</li> <li>▪ Trattamento Mieloma Multiplo</li> </ul>
<b>Acido zoledronico</b> (monoidrato) <b>(zoledronato)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post-menopausa, negli uomini ad aumentato rischio di fratture, compresi quelli con una recente frattura dell'anca da trauma lieve</li> <li>▪ Trattamento del Morbo di Paget osseo</li> </ul>



# Non NBP (non AMINOBISFOSFONATI)



## Acido etidronico

ATC: M05BA01

Gruppo anatomico: Sistema muscolo-scheletrico

Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologico: Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione

Sottogruppo chimico: Bifosfonati

Principio attivo: acido etidronico

Nota AIFA: Nota 42

## Acido clodronico

ATC: M05BA02

Gruppo anatomico: Sistema muscolo-scheletrico

Sottogruppo gruppo terapeutico farmacologico: Farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione

Sottogruppo chimico: Bifosfonati

Principio attivo: acido clodronico

Nota AIFA: Nota 42

# Non NBP (non AMINOBISFOSFONATI)



## Nota 42

La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:

- morbo di Paget
  - acido etidronico
- trattamento delle lesioni osteolitiche da metastasi ossee e del mieloma multiplo
  - acido clodronico

### Farmaco in nota

- Acido etidronico
- Acido clodronico

## Background

I bifosfonati rallentano la formazione e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite. L'effetto clinico dei bifosfonati è legato alla loro capacità di inibire il riassorbimento osseo.

## Evidenze disponibili

È stato anche dimostrato che il bifosfonato acido clodronico agisce non solo mediante l'inibizione dell'attività degli osteoclasti, ma anche tramite una riduzione diretta delle cellule tumorali dell'osso con meccanismi ancora da definire, sia di tipo indiretto (alterazioni del microambiente dell'osso) sia di tipo diretto (apoptosi delle cellule tumorali, oltre che degli osteoclasti).

Per quanto riguarda l'osteoporosi postmenopausale, l'etidronato, somministrato ciclicamente per via orale, non ha dimostrato nei trial clinici controllati risultati univoci e quindi non è da considerare di sicura efficacia rispetto a end-point clinici.

## Particolari avvertenze

L'uso dei bifosfonati è stato associato alla comparsa di osteonecrosi della mandibola e della mascella in pazienti oncologici e con osteoporosi. Di recente, l'Advisory Committee dell'FDA ha pubblicato un warning circa l'eventuale insorgenza di dolore severo, talora disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare associato all'assunzione di bifosfonati. Tale sintomatologia differisce dalla sindrome acuta simil-influenzale (acute-phase reaction, APR) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che comunemente si osserva in seguito a somministrazione endovenosa dei bifosfonati iniettabili.

# 2003-2005 “NUOVE” TOSSICITA’ DA BP (RARAMENTE O AFFATTO RIPORTATE NEI PRIMI TRIALS)

- ✓ tossicità oculare
- ✓ tossicità renale
- ✓ **osteonecrosi dei mascellari (ONJ)**

review

*Annals of Oncology* 17: 897–907, 2006  
doi:10.1093/annonc/mdj105  
Published online 17 March 2006

## **Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates**

T. Tanvetyanon<sup>1\*</sup> & P. J. Stiff<sup>2</sup>

13

# Dal 2007-2008: CAMBIANO LE LINEE GUIDA

## Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel

*Aapro M. et al, Annals of Oncology march 2008*

Since the risk of SREs is continuous, the expert panel recommends continuing treatment until 2 years, even if a patient experiences a bone event. Continuation of therapy beyond 2 years based on an individual risk assessment is recommended.

- Before starting N-BP treatment, patients should have a dental examination and appropriate treatment and should be advised to maintain good oral hygiene.
- For each patient with ONJ, an individual benefit/risk evaluation should be carried out to assess continuation or temporary discontinuation of BP therapy.

*Terapie più limitate  
nel tempo*

*Indicazione a  
misure preventive*

# UTILIZZO ATTUALE DEI BP IN ONCOLOGIA ED EMATOLOGIA

- ✓ Riduzione della durata delle terapie
- ✓ *Tailoring* (terapie personalizzate)

## RIDOTTI I NUOVI CASI DI ONJ ?

- ✓ Effetto delle misure “preventive” (di riduzione del rischio)?
- ✓ Effetto della ridotta esposizione?
- ✓ Entrambi?

# ONJ IN ONCOLOGIA / EMATOLOGIA: RISCHI EMERGENTI

- ✓ ONJ dopo Denosumab (e *shift* da BP a Denosumab)
- ✓ ONJ dopo agenti biologici, cosiddetta *target therapy*
  - farmaci antiangiogenetici (bevacizumab, aflibercept)
  - piccole molecole, dette TKI = inibitori di tirosin-kinasi (sunitinib, sorafenib, ecc) con effetto antiangiogenetico
  - inibitori di mTOR
- ✓ ONJ dopo agenti biologici, in associazione o sequenza temporale con BP o Denosumab (forme «miste»)



FARMACO	INDICAZIONI	NOMI COMMERCIALI
<b>DENOSUMAB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Osteoporosi postmenopausale</li> <li>✓ Osteoporosi negli uomini ad elevato rischio di fratture per terapia ormonale ablativa</li> <li>✓ Prevenzione di complicazioni a carico dell'apparato scheletrico in adulti con tumori solidi diffusi alle ossa</li> </ul>	<p><b>PROLIA</b></p> <p><b>XGEVA</b></p>
<b>SUNITINIB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Carcinoma a cellule renali (RCC)</li> <li>✓ Tumori stromali gastrointestinali (GIST)</li> <li>✓ Tumore primitivo ectodermale (pNET)</li> </ul>	<b>SUTENT</b>
<b>SORAFENIB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Epatocarcinoma (HCC)</li> <li>✓ Carcinoma a cellule renali (RCC)</li> </ul>	<b>NEXAVAR</b>
<b>BEVACIZUMAB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Carcinoma mammario metastatico</li> <li>✓ Carcinoma colon-rettale metastatico (mCRC)</li> <li>✓ Carcinoma polmonare a piccole cellule (NSCLC)</li> <li>✓ Glioblastoma (Glio)</li> <li>✓ Carcinoma renale metastatico (mRCC)</li> </ul>	<b>AVASTIN</b>

# DENOSUMAB

- ✓ Meccanismo d'azione diverso da BP (inibizione di RANK-L)
- ✓ Iniezione sottocutanea (non ev o orale)
- ✓ Meno tossico di BP ?
- ✓ Più attivo di BP ?

Formulazioni diverse e indicazioni diverse!!

**PROLIA** (60 mg ogni 6 mesi) - per osteoporosi

**XGEVA** (120 mg ogni 28 giorni) - per metastasi ossee

# ZOLEDRONATO vs DENOSUMAB: 3 TRIALS

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study

Alison T. Stopeck, Allan Lipton, Jean-Jacques Body, Guenther G. Steger, Katie Tonkin, Richard H. de Boer, Mikhail Lichinitser, Yasuhito Fujiwara, Denise A. Yanfley, Marta Viniegra, Michelle Fan, Qi Jiang, Roger Dansey, Susie Jun, and Ada Braun

See accompanying editorial doi: 10.1200/JCO.2010.31.0128

Stopeck, JCO 2010

**2046 pts**

First on-study SRE: HR 0.82  
(26.4 months vs not reached)

## Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study

Karim Fizazi, Michael Carducci, Matthew Smith, Ronaldo Damião, Janet Brown, Lawrence Karsh, Piotr Milecki, Neal Shore, Michael Rader, Hwei Wang, Qi Jiang, Sylvia Tadros, Roger Dansey, Carsten Goessl

Fizazi, Lancet 2011

**1904 pts**

First on-study SRE: HR 0.82  
(17.1 vs 20.7 months)

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma

David H. Henry, Luis Costa, François Goldwasser, Vera Hirsch, Vania Hungria, Jana Prazasova, Giorgio Vitarbo Scaglione, Harm Sleebom, Andrew Spencer, Saroj Vadhan-Raj, Roger von Moos, Wolfgang Willenbacher, Penella J. Wolf, Junming Wang, Qi Jiang, Susie Jun, Roger Dansey, and Howard Yeh

Henry, JCO 2011

**1776 pts**

First on-study SRE: HR 0.8 (non inferiority)  
(16.3 vs 20.6 months)

# ONJ NEI TRIALS CON DENOSUMB

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study

Alison T. Stopeck, Allan Lipton, Jean-Jacques Body, Guenther G. Steger, Katia Tonkin, Richard H. de Boer, Mikhail Lichinitser, Yasuhito Fujimura, Denise A. Yardley, Maria Viniegra, Michelle Fan, Qi Jiang, Roger Dansey, Susie Jun, and Ada Braun

See accompanying editorial doi: 10.1200/JCO.2010.31.0128

Stopeck, JCO 2010

**ONJ 2% (DEN) vs 1.4% (ZA)**

## Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study

Karim Fizazi, Michael Carducci, Matthew Smith, Ronaldo Damião, Janet Brown, Lawrence Karsh, Piotr Milecki, Neal Shore, Michael Rader, Hwei Wang, Qi Jiang, Sylvia Tadros, Roger Dansey, Carsten Goessl

Fizazi, Lancet 2011

**ONJ 2% (DEN) vs 1% (ZA)**

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma

David H. Henry, Luis Costa, François Goldwasser, Vera Hirsch, Vania Hungria, Jana Przaszowa, Giordano Vitario Scaglione, Harm Slobbe, Andrew Spencer, Saroj Vadhan-Raj, Roger von Moos, Wolfgang Willenbacher, Penella J. Wolf, Jianming Wang, Qi Jiang, Susie Jun, Roger Dansey, and Howard Yeh

Henry, JCO 2011

**ONJ 1.1% (DEN) vs 1.3% (ZA)**

# Frequenza di ONJ dopo Zoledronato o Denosumab

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

C O R R E S P O N D E N C E

## Osteonecrosis of the Jaw After Zoledronic Acid and Denosumab Treatment

### POSSIBILI CAUSE DI SOTTOSTIMA DELLA FREQUENZA DI ONJ

- ✓ *Case Adjudication (AAOMS)*
- ✓ Selezione dei pazienti
- ✓ Breve *follow-up*
- ✓ Incidenza non cumulativa

*Vittorio Fusco*

Azienda Ospedaliera Santi Antonio e Biagio, Alessandria, Italy

*Claudia Galassi*

Centro di Prevenzione Oncologica, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino, Italy

*Alfredo Berruti*

Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi, Orbassano; Università di Torino, Torino, Italy

*Libero Ciuffreda*

Centro Oncologico Ematologico Piemontese, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino, Italy

*Cinzia Ortega*

Istituto per la Ricerca Contro il Cancro, Candiolo, Italy

*Giovannino Ciccone*

Centro di Prevenzione Oncologica, Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista, Torino, Italy

Fusco V et al (letter) – J Clin Oncol 2011

21

# Frequenza di ONJ dopo Zoledronato o Denosumab

## Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases

**Results:** Of 5723 patients enrolled, 89 (1.6%) patients were determined to have ONJ: 37 (1.3%) received zoledronic acid and 52 (1.8%) received denosumab ( $P = 0.13$ ). Tooth extraction was reported for 61.8% of patients with ONJ. ONJ treatment was conservative in >95% of patients. As of October 2010, ONJ resolved in 36.0% of patients (29.7% for zoledronic acid and 40.4% for denosumab).

5723 pts

Event as **potential ONJ 276 (4.8%)**

**Adjudicated ONJ cases 89 (1.5%)**  
(according to AAOMS definition)

ONJ resolved in 36.0%  
(29% zoledronic acid, 40% denosumab)

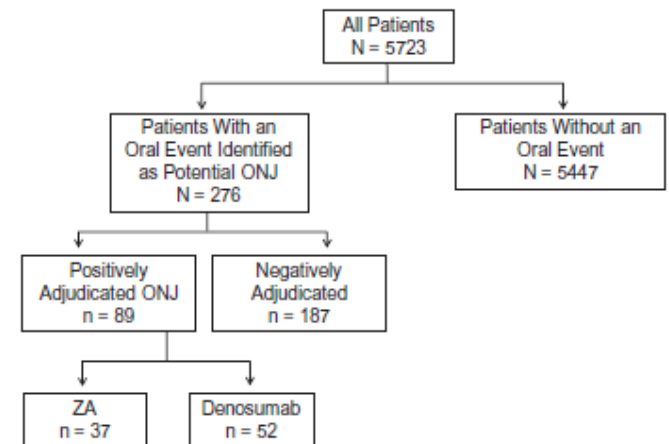


Figure 1. CONSORT diagram. Outcome of ONJ adjudication process. CONSORT, Consolidated Standards of Reporting Trials; ONJ, osteonecrosis of the jaw.

Saad et al – Ann Oncol 2012

# 2003-2011 : CAMBIANO LE LINEE-GUIDA USA PER I TUMORI MAMMARI METASTATICI

ASCO SPECIAL ARTICLE

## American Society of Clinical Oncology **2003** Update on the Role of Bisphosphonates and Bone Health Issues in Women With Breast Cancer

Hillner BE, et al. *J Clin Oncol.* 2003

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ASCO SPECIAL ARTICLE

### American Society of Clinical Oncology Executive Summary of the Clinical Practice Guideline Update on the Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer

Catherine H. Van Poznak, Sarah Temin, Gary C. Yee, Nora A. Janjan, William E. Barlow, J. Sybil Biermann, Linda D. Bosserman, Cindy Geoghegan, Bruce E. Hillner, Richard L. Theriault, Dan S. Zuckerman, and Jamie H. Van Rooy

Van Poznak, et al. *J Clin Oncol* **2011**

# ONCOLOGIA ED EMATOLOGIA

- ✓ Chemioterapia (antiblastici, citotossici)
- ✓ Terapia ormonale
- ✓ Immunoterapia
- ✓ *Bone modifying agents*: bisfosfonati, denosumab
- ✓ *Target therapy (agenti biologici)*: antiangiogenetici, piccole molecole (TKI), inibitori di mTOR, antiEGFR, etc



# RECENTI AGENTI “TARGET” per tumori solidi

AFINITOR (Everolimus)

AVASTIN (Bevacizumab)

ERBITUX (Cetuximab)

GLIVEC (Imatinib)

HERCEPTIN (Trastuzumab)

IRESSA (Gefitinib)

NEXAVAR (Sorafenib)

PERJETA (Pertuzumab)

STIVARGA (Regorafenib)

SUTENT (Sunitinib)

TARCEVA (Erlotinib)

TORISEL (Temsirolimus)

TYVERB (Lapatinib)

VECTIBIX (Panitumumab)

VOTRIENT (Pazopanib)

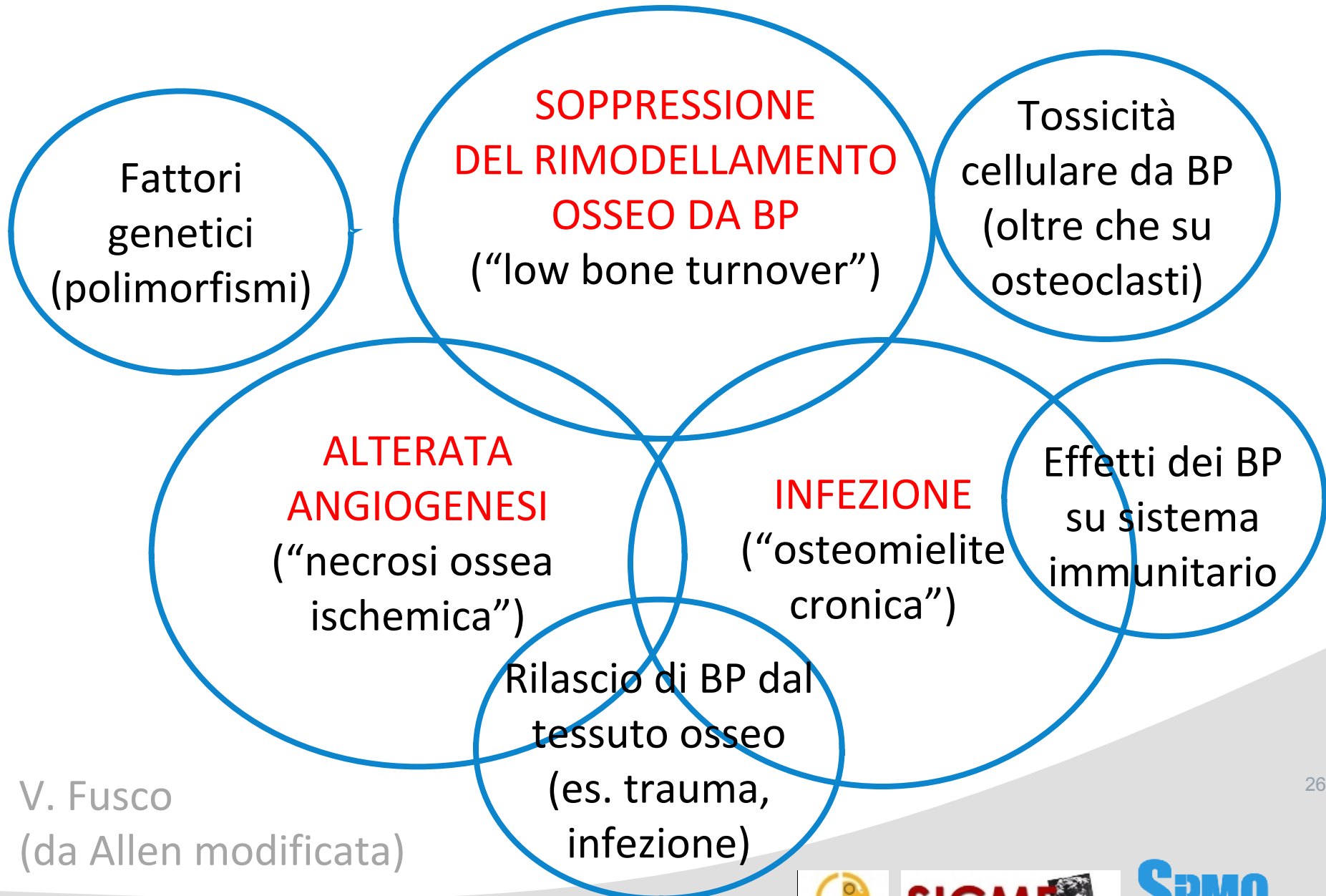
YERVOY (Ipilimumab)

ZALTRAP (Aflibercept)

ZELBORAF (Vemurafenib)

Ecc.

# ONJ DA BISFOSFONATI : PERCHE'?



V. Fusco  
(da Allen modificata)

26

# Ad oggi quali farmaci sembrano determinare rischio di ONJ?

Bevacizumab  
Aflibercept

Sunitinib  
Sorafenib  
Cabozantinib  
...

Temsirolimus  
Everolimus

Ipilimumab?

Erlotinib  
Gefitinib  
Vemurafenib  
Dabrafenib

Regorafenib?

Trastuzumab  
Pertuzumab  
Lapatinib

Cetuximab  
Panitumumab

# ONJ miste - dopo BP + “TARGETED” THERAPY

Ayllon, Ann Oncol 2009

1 caso dopo BP + Bevacizumab  
(tumore mammario)

1 caso dopo BP + Sunitinib  
(tumore renale)

Brunello, Bone 2009

1 caso dopo BP + Sunitinib  
(tumore renale)

Christodoulou, Oncology 2009

3 casi dopo BP + Bevacizumab  
(2 mammella, 1 colon)

1 caso dopo BP + Sunitinib  
(tumore renale)

Mc Arthur, ASCO 2008 (abs)

8 casi dopo BP + Bevacizumab

# ONJ dopo solo BEVACIZUMAB

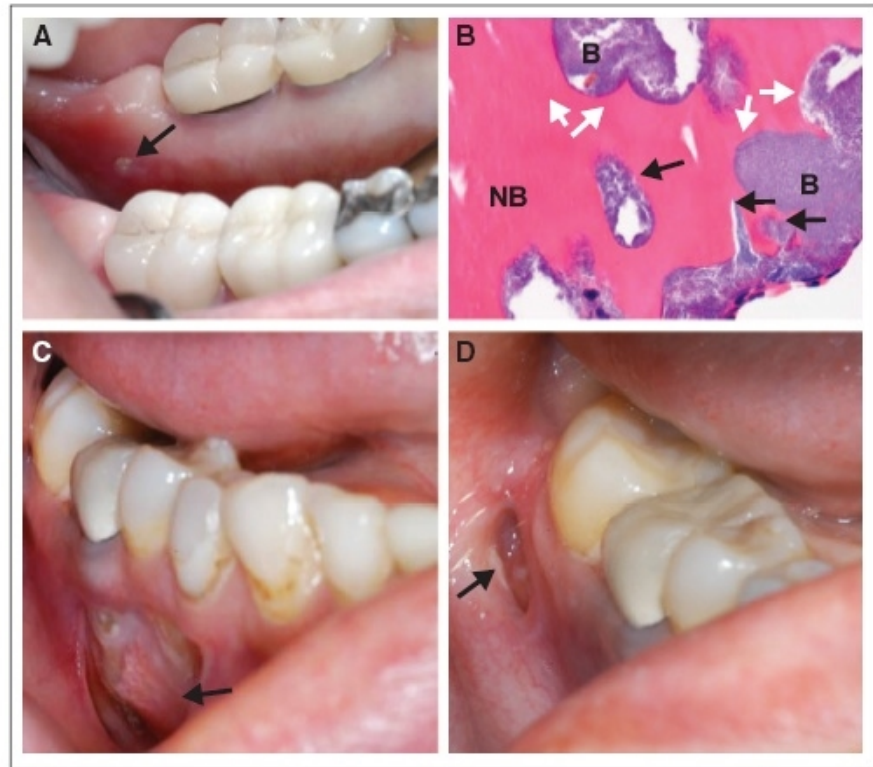
VOLUME 26 · NUMBER 24 · AUGUST 20 2008

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

DIAGNOSIS IN ONCOLOGY

Osteonecrosis of the Jaw Related to Bevacizumab

1 tumore mammario,  
1 glioblastoma



Estilo et al, JCO 2008

# ONJ dopo SUNITINIB: decorso particolare



**Fig. 2.** Situation after resumption of sunitinib: increased exposure of bone, loss of a canine tooth and cervical cutaneous sinus-track formation.

(Fig. 4). The bone infection improved with another cycle of oral amoxicillin-clavulanic acid and metronidazole, and gingival repair occurred.

This is the first report of osteonecrosis of the jaw in a patient receiving a novel antiangiogenic drug who had been previously treated with i.v. bisphosphonates. The consecutive episodes of painful jaw infection with cutaneous fistula and bone sequestration in our patient were likely correlated with sunitinib therapy, occurring during active treatment, significantly improving after sunitinib discontinuation and antibiotic therapy, then rapidly worsening with resumption of treatment.



**Fig. 4.** At sunitinib re-challenge: painful swelling, bone exposure in the right body of the mandible with spontaneous tooth loss.

Brunello et al, Bone 2009

# 2010: RACCOMANDAZIONI EMA – AIFA

## Forme miste

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Novembre 2010

**Osteonecrosi della mascella in pazienti oncologici trattati con bevacizumab (Avastin ®), e che abbiano ricevuto contemporaneamente o precedentemente bifosfonati**

Dicembre 2010

*Nota Informativa Importante sull'osteonecrosi della mascella in pazienti oncologici trattati con sunitinib (Sutent) e concomitante o precedente uso di bifosfonati*

31

# 2015: ONJ dopo farmaci diversi dagli ANTIRIASSORBITIVI (BP / DENOSUMAB)

Al momento, esistono dati a riguardo di tre classi di agenti di “targeted therapy” e potenzialmente capaci di indurre ONJ:

- 1. Farmaci con meccanismo antiangiogenetico anti-VEGF**  
(bevacizumab, aflibercept)
- 2. Piccole molecole, detti inibitori di tirosin-kinasi , o “TKIs”**  
(sunitinib, sorafenib, cabozantinib)
- 3. Inibitori del target della rapamicina , o “mTOR inhibitors”**  
(everolimus, temsirolimus)

Singolo caso dopo immunoterapia con ipilimumab

Singolo caso dopo regorafenib

32



# Congresso ASCO (American Society Clinical Oncology) 2011: ONJ (e mucositi) da SUNITINIB

*ONJ in patients with metastatic **Renal Cell Cancer** receiving Sunitinib (Sutent)*

Bozas (UK) (abs e15116): ONJ in pts receiving SUT+BP: 5/21 (24%) (HR 36% at 24 mo)

Fusco (Italy) (abs e15182): ONJ in pts receiving SUT (or other target therapy) + BP: 19 cases

*Self-assessment of buccodental toxicity: comparison of patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with sunitinib with patients treated with chemotherapy*

Gilabert (F) (abs e15021): higher incidence of dental and gingival toxicity in the first group (not dependent on eventual BP treatment)

33

# ONJ in pazienti con CARCINOMA RENALE

*Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases.*

Seventy-six patients were included in the outcome analysis: 49 treated with concomitant bisphosphonates, 27 with TKI alone. The *incidence of ONJ* was 10% (5/49) in patients treated with TKI and bisphosphonates.

**Projected ONJ incidence of 17% at 24 months**

Conclusion: Concomitant use of bisphosphonates and TKI in renal cell carcinoma patients with bone involvement probably improves treatment efficacy, (...), but is associated with a high incidence of ONJ.

Beuselinck et al – BJC December 2012

34

# ONJ in pazienti con carcinoma renale: una *survey* italiana

Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with renal cell cancer (RCC) treated with bisphosphonates and sunitinib or other biological agents: characteristics of 39 cases in a multicenter survey

## ***39 ONJ patients***

Administered BPs: *34 receiving Zoledronic Acid only*, 1 Ibandronate, 2 Pamidronate, 2 switching from Pamidronate to Zoledronic Acid.

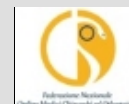
Administered biological agents at time of ONJ diagnosis :  
*27 Sunitinib*, 3 Sorafenib, 1 Bevacizumab, 1 Deforolimus, 7 two or more of these agents in sequence.

35

Fusco et al – EJC suppl 2013

Corso aggiornamento su osteonecrosi delle ossa mascellari associata a farmaci-2017

EPIDEMIOLOGIA di ONJ e FARMACI associati



# ONJ in pazienti con carcinoma renale: una *survey* italiana

BP treatment duration at ONJ onset: **median 12 months** (range 1-48).

Latest biological treatment was **Sunitinib** on 34/39 cases (87%).

Treatment duration of **latest biological agent** at ONJ onset: **median 8 months** (range 1-26 ).

Site of ONJ: 20 in mandible, 14 in maxilla, 4 in both (1 unspecified).

Possible risk factors or precipitating events (teeth extraction, oral surgery, dental implants, ill-fitting denture, infections, etc.) have been reported on 28/39 cases (72%).

Fusco et al – EJC suppl 2013

36

# ONJ in pazienti con carcinoma renale: uno studio danese

## Combination of Zoledronic Acid and Targeted Therapy Is Active But May Induce Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma

*Torben Smidt-Hansen, MD,\* Troels B. Folkmar, DDS,† Kirsten Fode, MD,‡ Mads Agerbaek, MD,§ and Frede Donskov, MD, DMSc||*

ONJ:      **6/21 (29%)**    no pretherapy oral examination  
             **1/9 (11%)**      with pretherapy oral examination

**Conclusion:** The combination of ZA and TT resulted in high, clinically meaningful activity. ONJ may be exacerbated by concomitant ZA and sunitinib. Regular OM examinations before and during treatment are recommended.

© 2013 American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

Smidt-Hansen et al – JOMS 2013

# ONJ dopo EVEROLIMUS

## Case report

## Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report

Dong Wook Kim, Young-Soo Jung, Hyung-Sik Park, Hwi-Dong Jung\*



Fig. 1. Photograph of exposed necrotic bone on the right mandibular edentulous area.



Fig. 2. Panoramic radiograph showing increased radiopacity in the right mandibular area.



BRITISH  
Journal of  
Oral and  
Maxillofacial  
Surgery  
www.bjoms.com

Medullary thyroid carcinoma

*Zoledronic acid (5 years) in the past*

Everolimus (3 years)

# Bevacizumab: nuove indicazioni

Bevacizumab (Avastin) in pazienti con carcinoma ovarico

- ✓ Trattamento prolungato (oltre 12-18 mesi)
- ✓ Alte dosi (15 mg/kg ogni 21 giorni)
- ✓ Sopravvivenza attesa non breve (anni)



osso esposto comparso dopo 17 mesi di Bevacizumab

39

# ONJ in ONCOLOGIA: CONCLUSIONI

- ✓ I Bisfosfonati e il Denosumab hanno un ruolo centrale nel trattamento dei pazienti con metastasi ossee
- ✓ ONJ è *uncommon* (non “rara”) e potenzialmente severa
- ✓ ONJ può essere “prevenuta” (riduzione del rischio)
- ✓ Alert per i pazienti trattati con agenti biologici (*target*)
- ✓ Aggiornare e seguire Raccomandazioni e Linee Guida



# ONJ dopo BISFOSFONATI in pazienti non oncologici

- ✓ Pazienti dopo BP orali con trattamenti superiori a 3 anni
- ✓ Pazienti sottoposti a chirurgia odontoiatrica e impianti
- ✓ Pazienti con protesi dentarie incongrue
- ✓ Pazienti con Artrite Reumatoide

# ONJ in PAZIENTI NON ONCOLOGICI: RISCHI EMERGENTI

- ✓ ONJ dopo BP orali (Alendronato, Risedronato, Ibandronato)  
*(attenzione ad Artrite Reumatoide)*
- ✓ ONJ dopo Clodronato (in Italia, anche im)
- ✓ ONJ dopo BP e.v.
  - Zoledronato = Aclasta 5 mg ogni 12 mesi
  - Ibandronato = Bonviva 3 mg ogni 3 mesi
- ✓ ONJ dopo Denosumab s.c.  
Prolia 60 mg



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 March 2015  
EMA/169618/2015



Aclasta è usato per il trattamento di malattie che colpiscono le ossa, tra cui l'osteoporosi e il morbo di Paget. Il PRAC ha concluso che il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella con questo medicinale rimane molto basso, ma ha raccomandato altre misure per ridurre al minimo ulteriormente questo rischio.

La carta raccomandata dal PRAC ricorderà ai pazienti:

- il beneficio del trattamento dell'osteoporosi;
- il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella durante il trattamento con Aclasta;
- la necessità di evidenziare eventuali problemi dentali ai loro medici/infermieri, prima di iniziare il trattamento;
- la necessità di garantire una buona igiene orale durante il trattamento;
- la necessità di informare il loro dentista del trattamento con Aclasta e di contattare il medico e il dentista in caso di problemi alla bocca o ai denti durante il trattamento.

43



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 March 2015  
EMA/206916/2015



### Ulteriori misure per la minimizzazione del rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella con i bifosfonati

Misure da considerare per altri bifosfonati endovenosi e denosumab nelle revisioni future

L'Agenzia Europea de  
zoledronico), uno dei m  
mandibola/mascella. L'Age  
osseo) nella mandibola/masc  
per ridurre al minimo il risc  
l'introduzione di una carta di p  
L'EMA sta pianificando misu  
utilizzati per l'osteoporosi o p  
sono associati ad un rischi  
considerazione misure per qu  
che sono previste nel corso del 2015/2016.

Gli operatori sanitari devono seguire le seguenti raccomandazioni per Aclasta:

- Ritardare l'inizio della terapia o un nuovo ciclo di terapia in pazienti con lesioni dei tessuti molli della bocca non cicatrizzate che possono richiedere procedure odontoiatriche o orali.
- Assicurarsi che i pazienti abbiano un esame dentale e una valutazione individuale del beneficio-rischio prima di iniziare il trattamento nei pazienti con fattori di rischio concomitanti.

Il comitato EMA per i medicinali per uso umano (CHMP) ha ora adottato le raccomandazioni per Aclasta, a seguito di un [riesame da parte del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza \(PRAC\)](#).

# I CASI NON ONCOLOGICI STANNO SORPASSANDO NUMERICAMENTE I CASI ONCOLOGICI?

45

# Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea: a preliminary report

New ONJ diagnosis, in 15 teaching centers  
January 2010 - December 2010  
Korea: about 600.000 patients treated

254 cases  
oral BP (78.7%) > i.v. BP (21.3%)

Alendronate 59.2%  
Risedronate 14,3%  
Zoledronate 17.0%

*JK Lee, J Korean Ass Oral Max Surg 2013*

46

# OBIETTIVI DELLA FARMACOVIGILANZA

- ✓ individuare nel più breve tempo possibile nuove, in particolare gravi, reazioni avverse da farmaci recentemente immessi in commercio;
- ✓ documentare l'incidenza degli effetti avversi da farmaci;
- ✓ valutare la reale utilità di un medicamento, anche sotto il profilo di nuove possibili indicazioni;
- ✓ promuovere un modo di prescrivere sempre più razionale (e quindi anche più economico).

I trial pre-registrativi non possono predire completamente gli effetti dell'uso di un farmaco nella pratica quotidiana post-marketing, per una serie di ragioni:

- ✓ coinvolgono numeri relativamente piccoli di soggetti esposti al farmaco, impedendo l'individuazione delle ADR rare;
- ✓ nei trial clinici non vengono normalmente studiati gli effetti di malattie e farmaci concomitanti;
- ✓ nei trial clinici non sono normalmente rappresentati gruppi speciali di pazienti come i bambini e gli anziani;
- ✓ la durata limitata dei trial pre-marketing non permette di rilevare gli effetti a lungo termine dei farmaci.

***Vi è quindi la necessità di monitorare la sicurezza dei farmaci anche dopo la loro immissione in commercio***



# Metodiche in farmacovigilanza

- ✓ Approccio descrittivo
  - *Case report*
  - Segnalazione spontanea
- ✓ Approccio analitico
  - Studi clinici randomizzati
  - Studi di coorte
  - Studi caso-controllo
- ✓ Ulteriori metodologie
  - *Prescription Event Monitoring*
  - *Record-Linkage*
  - Metanalisi

## Compiti dei medici e degli altri operatori sanitari (D.L. n. 95 del 2003, ribadito dal D.L. n. 219, Titolo IX, del 2006):

- **segnalare** tutte le sospette reazioni avverse gravi o inattese di cui vengano a conoscenza nell'ambito della propria attività;
- **segnalare** tutte le sospette reazioni avverse osservate (gravi, non gravi, attese, inattese) relative ai vaccini ed ai farmaci posti sotto monitoraggio intensivo ed inclusi in elenchi pubblicati periodicamente dal Ministero della Salute;
- **trasmettere** le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, direttamente al responsabile di farmacovigilanza della ASL competente per territorio o, nel caso di cliniche o case di cura, tramite la Direzione Sanitaria.

Regolamento UE 1235/2010 e Direttive 2010/84/UE e 2012/26/UE. D.M. del **30 aprile 2015**, G.U. n. 143.

## Cambia la definizione di ADR\*, intesa ora come:

“Reazione nociva e non voluta conseguente non solo all’uso autorizzato di un medicinale alle normali condizioni di impiego ma anche agli errori terapeutici e agli usi non conformi alle indicazioni contenute nell’ autorizzazione all’ immissione in commercio, incluso l’ uso improprio e l’abuso del medicinale”

Introduzione di un limite temporale alla trasmissione della scheda di segnalazione al responsabile di farmacovigilanza.

\* *Adverse drug reaction*

### SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)

(da compilarsi a cura dei medici o degli altri operatori sanitari e da inviare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza)

1. INIZIALI DEL PAZIENTE	2. DATA DI NASCITA	3. SESSO	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI* <small>* se il segnalatore è un medico</small>			7. GRAVITA' DELLA REAZIONE:		
			<input type="checkbox"/> <b>GRAVE</b> <input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSPED. <input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA <input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO  <input type="checkbox"/> <b>NON GRAVE</b>		
			8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR: riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti		
10. AZIONI INTRAPRESE: specificare			9. ESITO		
In caso di sospensione compilare i campi da 16 a 19			<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI <input type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA <input type="checkbox"/> DECESSO IL ___/___/___ <input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa <input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito <input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco <input type="checkbox"/> causa sconosciuta  <input type="checkbox"/> <b>NON DISPONIBILE</b>		

#### INFORMAZIONI SUL FARMACO

11. FARMACO(I) SOSPETTO (il nome della specialità medicinale\*)

A) \_\_\_\_\_ 12. LOTTO \_\_\_\_\_ 13. DOSAGGIO/DIE \_\_\_\_\_

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE \_\_\_\_\_ 15. DURATA DELL'USO: DAL \_\_\_\_\_ AL \_\_\_\_\_

B) \_\_\_\_\_ 12. LOTTO \_\_\_\_\_ 13. DOSAGGIO/DIE \_\_\_\_\_

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE \_\_\_\_\_ 15. DURATA DELL'USO: DAL \_\_\_\_\_ AL \_\_\_\_\_

C) \_\_\_\_\_ 12. LOTTO \_\_\_\_\_ 13. DOSAGGIO/DIE \_\_\_\_\_

14. VIA DI SOMMINISTRAZIONE \_\_\_\_\_ 15. DURATA DELL'USO: DAL \_\_\_\_\_ AL \_\_\_\_\_

\* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo e l'ora della somministrazione

16. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?                    A: sì / no                    B: sì / no                    C: sì / no

17. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?                    A: sì / no                    B: sì / no                    C: sì / no

18. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?                    A: sì / no                    B: sì / no                    C: sì / no

19. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?                    A: sì / no                    B: sì / no                    C: sì / no

20. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO:

A): \_\_\_\_\_

B): \_\_\_\_\_

C): \_\_\_\_\_

21. FARMACO(I) CONCOMITANTE(I), DOSAGGIO, VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DURATA DEL TRATTAMENTO

\_\_\_\_\_

22. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, OMEOPATICI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (specificare):

\_\_\_\_\_

23. CONDIZIONI CONCOMITANTI PREDISPONENTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

\_\_\_\_\_

#### INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE

24. QUALIFICA DEL SEGNALATORE		25. DATI DEL SEGNALATORE	
<input type="checkbox"/> MEDICO DI MEDICINA GENERALE	<input type="checkbox"/> PEDIATRA DI LIBERA SCELTA	NOME E COGNOME	
<input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO	<input type="checkbox"/> FARMACISTA	INDIRIZZO	
<input type="checkbox"/> SPECIALISTA	<input type="checkbox"/> ALTRO	TEL E FAX	E-MAIL
26. DATA DI COMPILAZIONE		27. FIRMA DEL SEGNALATORE	
28. CODICE ASL		29. FIRMA DEL RESPONSABILE DI FARMACOVIGILANZA	



## 2. Che cosa segnalare?

È necessario segnalare **tutte** le reazioni avverse **sospette**. Per il sospetto basta una connessione temporale e l'assenza di un'altra causa ovvia per la reazione osservata.

Di particolare interesse sono le seguenti reazioni avverse:

- ADRs gravi, cioè che hanno messo in pericolo di vita il paziente o che hanno causato decesso, ospedalizzazione (o suo prolungamento), invalidità grave o permanente;
- tutte le sospette ADRs relative a medicinali nuovi (cioè commercializzate da meno di tre anni), di farmaci biologici e di vaccini;
- ADRs non riportate nel foglietto illustrativo relative a “vecchi” farmaci;
- tutte le sospette ADRs insorte in bambini;
- ADRs osservate con l'uso off-label di un medicinale.

## 3. Come segnalare le sospette ADRs?

Al momento, una segnalazione di ADR può essere effettuata attraverso la “vecchia” scheda di segnalazione cartacea o, preferibilmente, attraverso la piattaforma VigiFarmaco che permette di inviare online la segnalazione al Responsabile locale di Farmacovigilanza.

# ONJ: buon esempio di come i sistemi di farmacovigilanza abbiano potuto evidenziare precocemente un importante problema di patologia iatrogena

## Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw

Beatrice J Edwards, Mrinal Gounder, June M McCoy, Ian Boyd, Mathew Farrugia, Cesar Migliorati, Robert Marx, Salvatore Ruggiero, Meletios Dimopoulos, Dennis W Raisch, Seema Singhal, Ken Carson, Eniola Obadina, Steve Trifilio, Dennis West, Jayesh Mehta, Charles L Bennett

Lancet Oncol 2008; 9: 1166-72

VA Chicago Healthcare System  
and VA Center for Management  
of Complex Chronic Care,  
Chicago, IL, USA  
(J M McCoy MD,

Prof C L Bennett MD); Divisions  
of Hematology/Oncology and  
Geriatric Medicine,  
Department of Medicine

(B J Edwards MD, M Gounder MD,  
Prof S Singhal MD, K Carson MD,  
E Obadina MD, S Trifilio RPh,  
Prof J Mehta MD,

Prof C L Bennett) and  
Department of Dermatology  
(Prof D West PhD),

Northwestern University  
Feinberg School of Medicine,  
Chicago, IL, USA;

Robert H Lurie Comprehensive  
Cancer Center, Chicago, IL, USA  
(M Gounder, J M McCoy,

More than half of all serious adverse reactions are identified 7 or more years after a drug receives approval from the US Food and Drug Administration (FDA). In 2002, 9 months after the intravenous bisphosphonate zoledronic acid received regulatory approval for marketing, the FDA received reports of nine patients with cancer, who were treated with zoledronic acid, who unexpectedly developed osteonecrosis of the jaw. During the next 2 years, three oral surgeons described 104 patients with cancer with osteonecrosis of the jaw in the medical literature and identified intravenous bisphosphonate therapy as being common to the care of these patients. In subspecialty medical, radiology, and dental journals, case reports and case series described clinical features of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer who were treated with bisphosphonates. Manufacturer-sponsored epidemiological studies reported the first estimates of the incidence of this toxic effect, ranging from 0.1% to 1.8%. By contrast, independent epidemiological efforts from clinicians and the International Myeloma Foundation reported incidence estimates between 5% and 10%. Between 2003 and 2005, warnings about the risks of bisphosphonate-associated osteonecrosis were disseminated by national regulatory agencies, the manufacturers of bisphosphonates, and the International Myeloma Foundation. From 2006, independent clinical recommendations for diagnosis, prevention, and treatment of this toxic effect have been disseminated by manufacturers, national regulatory authorities, the International Myeloma Foundation, and medical specialty organisations. Furthermore, independent efforts by pharmaceutical manufacturers, dental and medical professionals, a non-profit organisation (the International Myeloma Foundation), patients, and regulatory authorities has led to the rapid identification and dissemination of safety information for this serious adverse reaction. Better coordination of safety-related pharmacovigilance initiatives is now needed.

54

I primi tre casi di ONJ da bisfosfonati furono segnalati spontaneamente alla FDA da un chirurgo orale nel 2002, anche se descritti come un potenziale effetto tossico ritardato della chemioterapia.

Nel 2003 e 2004, tre chirurghi orali degli USA descrissero indipendentemente 104 pazienti affetti da tumore andati incontro a ONJ, identificando la terapia con bisfosfonati endovenosi come comune in questi casi.

✓L' **EMA** nel 2005 ha stabilito la modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) dei farmaci a base di Bisfosfonati (acido zoledronico, acido pamidronico, acido ibandronico, acido alendronico e vitamina D3, acido alendronico) con l' inserimento di informazioni sul rischio di osteonecrosi.

✓L'**AIFA** (Gazzetta Ufficiale n. 267 del 16 novembre 2006) ha determinato di modificare gli stampati relativi ai Bisfosfonati, riportando come l' ONJ sia possibile anche in caso di terapia per osteoporosi.



- ✓ Nel settembre 2009, il **Ministero** del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali ha emesso la “ Raccomandazione (n. 10) per la prevenzione dell’ osteonecrosi della mascella/mandibola da Bifosfonati”.
- ✓ Nel 2010 sono state diramate 2 note informative importanti concordate con l’**EMA** e l’**AIFA** relative al Bevacizumab ed al Sunitinib.
- ✓ Nel 2014 il **Ministero** della Salute ha emesso le “ Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orli e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica, con Appendice 9 “Prevenzione odontoiatrica e sicurezza dei trattamenti odontoiatrici nei pazienti con malattia neoplastica trattati con bisfosfonati, denosumab e/o anti-angiogenetici”.
- ✓ Nel 2014 e nel 2015 note informative importanti concordate con l’**EMA** e l’**AIFA** relative al rischio di ONJ da Denosumab (Prolia, Xgeva).

# Farmacovigilanza: permette di migliorare la conoscenza dei fattori di rischio per l'ONJ (in aggiunta a quelli locali)

- ✓Farmaco: molecola, via di somministrazione, dose cumulativa, durata del trattamento
- ✓Indicazione per il farmaco: tumore (tipo), osteoporosi
- ✓Terapie concomitanti: chemioterapia, steroidi, IPP, inibitori dell'aromatasi, pioglitazone, SSRI, vitamina D, calcio...
- ✓Stile di vita: fumo, alcol, sovrappeso...
- ✓Dati anagrafici : sesso, età, etnia, fattori genetici
- ✓Comorbidità: diabete, artrite reumatoide, ipocalcemia-iperparatiroidismo, osteomalacia-ipovitaminosi D, insufficienza renale in dialisi, anemia...

Il tema dell'ONJ riconduce al ruolo fondamentale che l'**odontoiatra** può e deve svolgere nella prevenzione e gestione delle ADR\*, come quelle in ambito oncologico, e in Farmacovigilanza.

\* *Adverse drug reaction*

# Hanno collaborato alla stesura del capitolo:



- **Prof. Natale D'Alessandro** U.O.C. di Farmacologia Clinica, AOUP "P. GIACCONE" - Palermo; Università degli Studi di Palermo
- **Dott. Vittorio Fusco** SC Oncologia, Azienda Ospedaliera «SS Antonio e Biagio e C. Arrigo», Alessandria

# Grazie per l'attenzione