



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

**OSTEONECROSI DEI MASCELLARI (ONJ):  
PREVENZIONE, DIAGNOSI, TRATTAMENTO  
UPDATE 2009**

**Alessandria, martedì 23 giugno 2009**

**LE SEGNALAZIONI ALL'AIFA  
I dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) sui  
Bifosfonati e ONJ**

*Dr.ssa Laura Sottosanti  
AIFA - Ufficio Farmacovigilanza*



DALLA RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA (RNF) SONO STATE ESTRATTE LE SCHEDE DI SEGNALAZIONE AVENTI LE SEGUENTI CARATTERISTICHE:

- **FARMACI SOSPETTI =**
  - ALENDRONATO
  - CLODRONATO
  - ALENDRONATO/COLECALCIFEROLO
  - ZOLEDRONATO
  - NERIDRONATO
  - IBANDRONATO
  - PAMIDRONATO
- **DATA DI INSORGENZA DELLA REAZIONE COMPRESA TRA IL 2001 E IL 2009\*(15 giugno 2009)**

**TOTALE SEGNALAZIONI = 892**



**DI QUESTE SEGNALAZIONI E' STATO ANALIZZATO IL SOTTOINSIEME LE CUI ADRs HANNO RIGUARDATO L'APPARATO DENTALE E I CUI SINTOMI POSSONO ESSERE CORRELATI ALLA PATOLOGIA IN QUESTIONE (ONJ):**

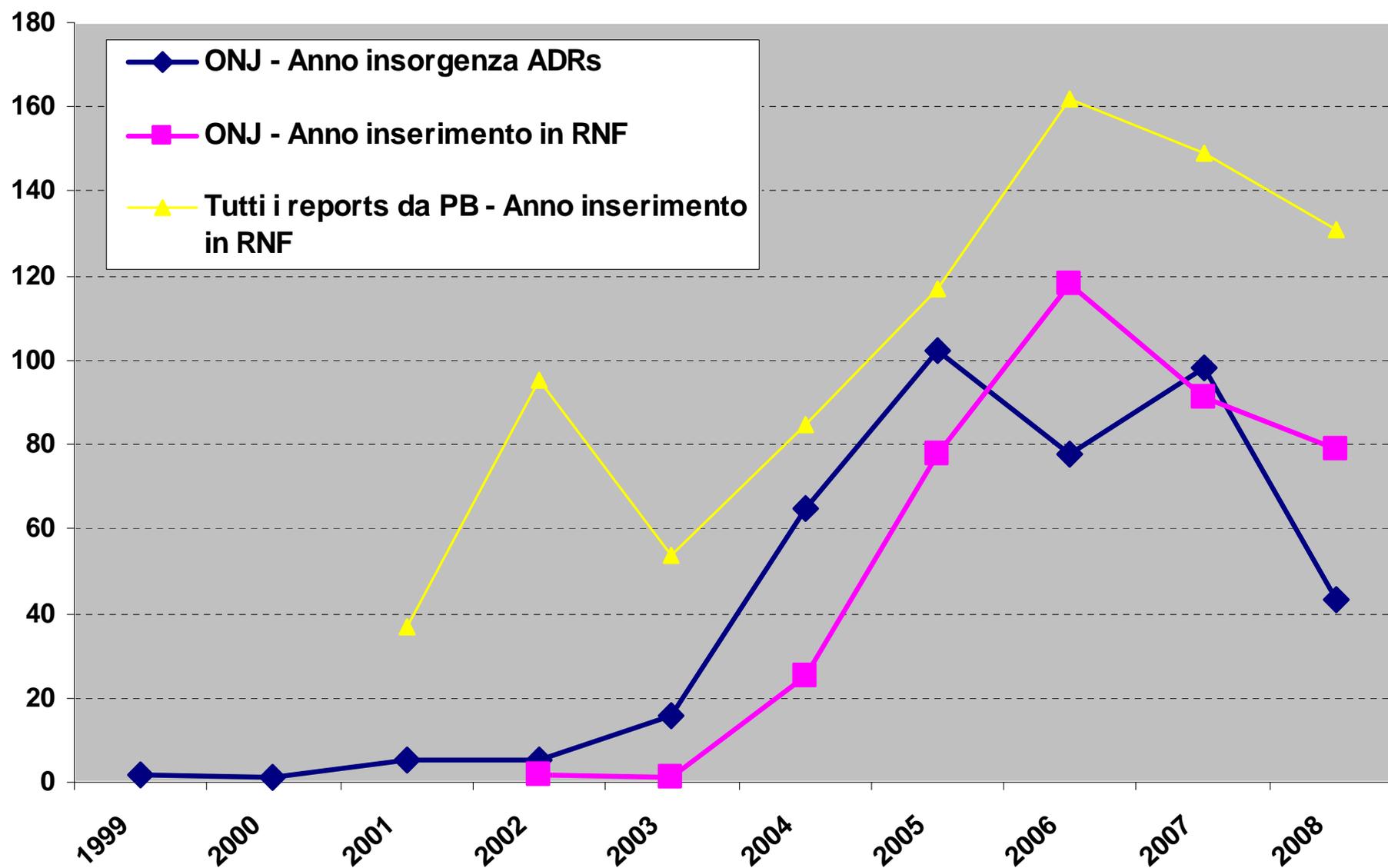
- **OSTEONECROSI SPECIFICAMENTE DESCRITTA**
- **OSTEOMIELITE**
- **ASCESSO DENTALE**
- **GONFIORE GENGIVALE**
- **NECROSI ASETTICA**
- **PATOLOGIE NON SPECIFICATE AI DENTI O PERDITA DEI DENTI**

**SEGNALAZIONI RELATIVE A ONJ = 425**

**(48% DEL TOTALE DELLE SEGNALAZIONI DA BIFOSFONATI)**



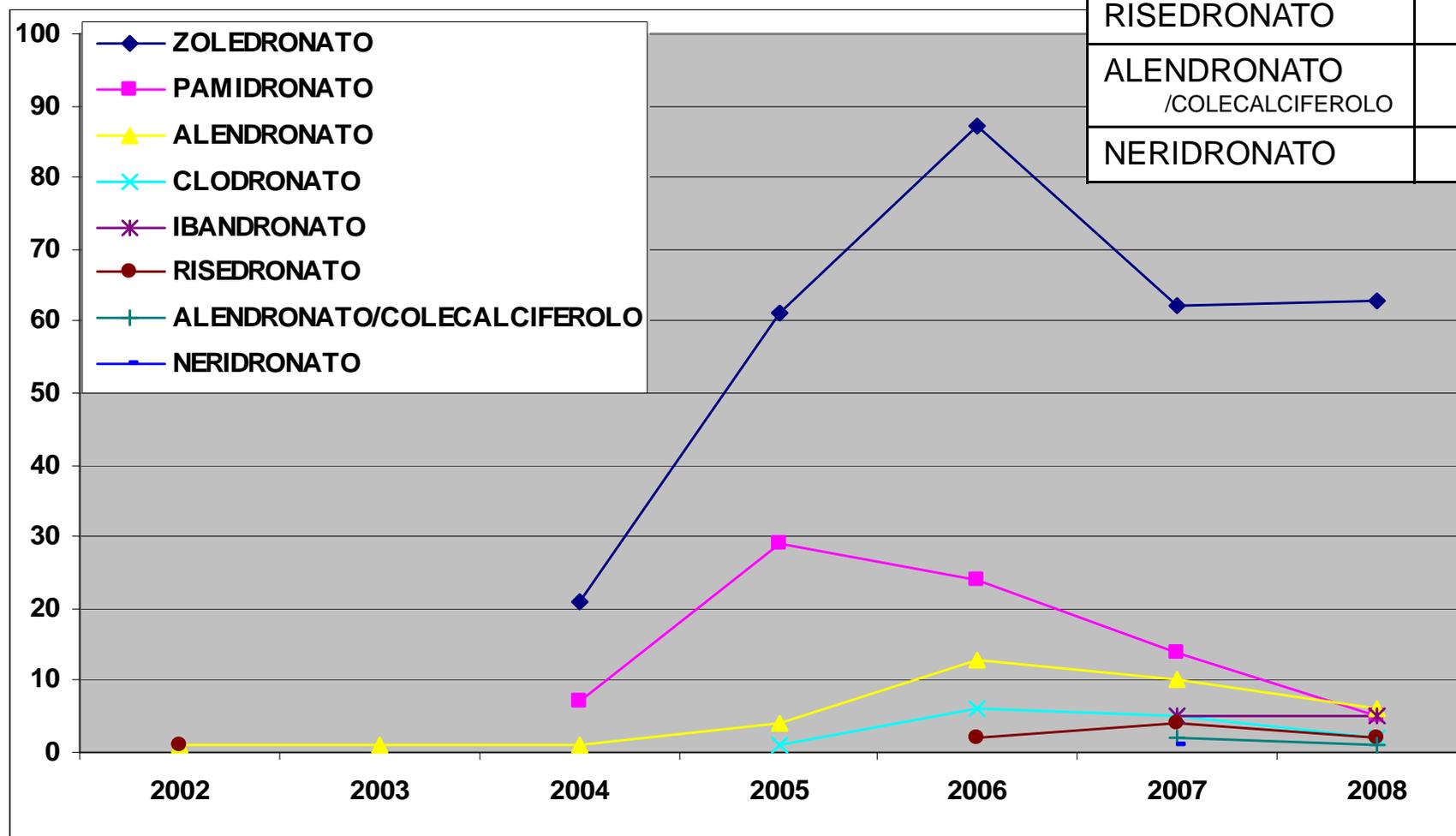
## Andamento temporale delle segnalazioni da Bifosfonati





Principio attivo	%
ZOLEDRONATO	65,1%
PAMIDRONATO	16,7%
ALENDRONATO	8,8%
CLODRONATO	3,1%
IBANDRONATO	2,7%
RISEDRONATO	2,5%
ALENDRONATO /COLECALCIFEROLO	0,6%
NERIDRONATO	0,4%

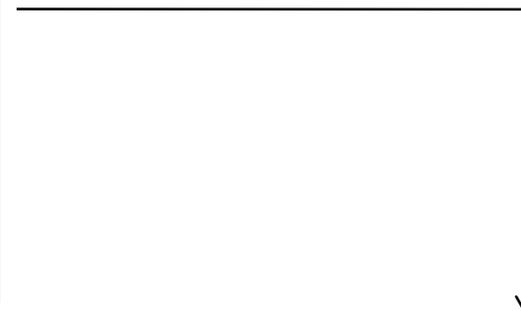
## Bifosfonati e ONJ





## **GRAVITA' DELLE SEGNALAZIONI CON ONJ**

<b>Livello di gravità</b>	<b>N°</b>	<b>%</b>
<b>GRAVE</b>	<b>309</b>	<b>73%</b>
<b>NON GRAVE</b>	<b>110</b>	<b>26%</b>
<b>NON DEFINITO</b>	<b>6</b>	<b>1%</b>
	<b>425</b>	<b>100%</b>



<b>INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE</b>	<b>190</b>	<b>61%</b>
<b>OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO OSP</b>	<b>97</b>	<b>31%</b>
<b>ALTRE CONDIZIONI CLINICAMENTE RILEVANTI</b>	<b>20</b>	<b>6%</b>
<b>HA MESSO IN PERICOLO DI VITA</b>	<b>2</b>	<b>1%</b>



## **ESITO DELLE SEGNALAZIONI CON ONJ**

<b>Esito</b>	<b>N segnalazioni</b>	<b>%</b>
<b>NON ANCORA GUARITO</b>	<b>173</b>	<b>41%</b>
<b>NON DISPONIBILE</b>	<b>106</b>	<b>25%</b>
<b>MIGLIORAMENTO</b>	<b>76</b>	<b>18%</b>
<b>RISOLUZIONE CON POSTUMI</b>	<b>44</b>	<b>10%</b>
<b>RISOLUZIONE COMPLETA ADR IL</b>	<b>18</b>	<b>4%</b>
<b>NON DOVUTO AL FARMACO</b>	<b>8</b>	<b>2%</b>
<b>TOTALE</b>	<b>425</b>	<b>100%</b>



# Segnalazioni di ONJ e Indicazione terapeutica di BP

Metastasi ossee		124		
Mieloma multiplo	Adenocarcinoma della mammella		2	
Osteoporosi	Profilassi dell'osteoporosi		2	
Carcinoma mammario NAS	Carcinoma della prostata		0	
Tumore maligno secondario di osso e midollo	Adenocarcinoma	Cancro della prostata		1
Osteoporosi post-menopausale	Adenocarcinoma postmenopausale	Neoplasia del rene		1
Cancro della mammella		Tumore maligno della mammella della donna		1
Mieloma				1
Carcinoma del colon-retto				1
Mieloma a immunoglobulina monoclonale				1
Metastasi alle ossa				1
Cancro della prostata				1
Lesione osteoclastica				1
Osteolisi				1
Osteoporosi				1
Osteoporosi con frattura	Algodistrofia	Carcinoma		1
Tumore maligno delle ossa e delle cartilagini	Artrite reumatoide	Lesione	Carcinoma mammario NAS stadio III	1
Carcinoma del rene metastatico	Gammopatia monoclonale	Istiocitoma	Osso fragile	1
Mieloma multiplo e neoplasmi immunoproliferativi	Adenocarcinoma del pancreas		Gammopatia monoclonale di origine indeterminata	1
Adenocarcinoma metastatico della mammella	Adenocarcinoma del colon-retto		Fratture vertebrali	1
	Carcinoma della tiroide		Displasia del midollo osseo	1

**Nel 18% delle segnalazioni di ONJ l'indicazione terapeutica d'uso per i BP è stata il trattamento dell'osteoporosi**



## **RELAZIONE TRA DURATA DEL TRATTAMENTO E INSORGENZA DI ONJ**

<b>Principio Attivo</b>	<b>Media Mesi Terapia</b>
<b>PAMIDRONATO</b>	<b>46,1</b>
<b>ALENDRONATO</b>	<b>39,8</b>
<b>CLODRONATO</b>	<b>33,1</b>
<b>ALENDRONATO/COLECALCIFEROLO</b>	<b>25,2</b>
<b>ZOLEDRONATO</b>	<b>23,3</b>
<b>RISEDRONATO</b>	<b>19,3</b>
<b>IBANDRONATO</b>	<b>3,0</b>
<b>NERIDRONATO</b>	<b>1,1</b>



Presso l'Agencia Europea dei Medicinali (EMA) è stato istituito un ***Ad-Hoc expert Group on Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw*** per esprimere pareri su cui basare i provvedimenti regolatori

Alcuni argomenti di discussione:

- Maggiori preoccupazioni sono per i BPs per uso ev a prescindere dall'indicazione terapeutica. Rischio sembra essere legato soprattutto al tipo di **molecola** (Potenza, tempo di dimezzamento e dosaggio usato) più che all'indicazione terapeutica. La velocità della somministrazione ev può svolgere un ruolo importante.
- Forte preoccupazione per gli **effetti a lungo termine** dei BPs soprattutto nei prossimi 10-15 anni nella popolazione di pazienti con osteoporosi a causa di fenomeni di accumulo. Potrebbe verificarsi una situazione simile ai pazienti oncologici una volta che si è raggiunta una dose cumulativa paragonabile.
- **Drug holiday**: Durata del trattamento necessaria prima di interrompere il trattamento e durata dell'interruzione?
- Necessità di creare un **pan-European database sull'ONJ** per informazioni su
  - Frequenza di ONJ, soprattutto a seguito di una terapia lungo termine
  - E se il rischio di ONJ è ancora presente dopo l'interruzione del trattamento.



## **Conclusioni**

- **E' estremamente importante segnalare per permettere agli operatori sanitari e alle Autorità Regolatorie una migliore conoscenza del problema e una idea della dimensione del fenomeno su cui poi basare le decisioni a livello regolatorio**
- **E' importante la condivisione delle informazioni e che esse non rimangano circoscritte a un gruppo limitato di persone**