

Volume 2, Numero 2
luglio – dicembre 2017



ASL
CITTÀ DI TORINO

NOTIZIE DI FARMACOVIGILANZA Speciale Oncologia



SOMMARIO

- ✓ *NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA*
- ✓ *NOTIZIE DALLE AGENZIE REGOLATORIE E DALLA LETTERATURA*
- ✓ *VIGIFARMACO: IL NUOVO APPLICATIVO PER LA SEGNALAZIONE ONLINE DELLE ADR*
- ✓ *CASO CLINICO - OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BIFOSFONATI*

NOTE INFORMATIVE IMPORTANTI AIFA

Si riporta una sintesi delle Note Informative Importanti (NII) pubblicate da AIFA tra luglio 2017 e dicembre 2017. Il testo integrale è consultabile sul sito web dell'AIFA (www.agenziafarmaco.gov.it) nella sezione **Farmacovigilanza/Attualità**.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU GRAVI ADR CUTANEE DA EPOETINA (29 settembre 2017)



L'EMA, l'AIFA e i titolari delle AIC di tutti i medicinali contenenti epoetine, segnalano il rischio di gravi ADR cutanee in pazienti trattati con le epoetine: darbepoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina teta, epoetina zeta e metossipolietylenglicole-epoetina beta.

Le reazioni cutanee comprendono anche casi di sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (NET), alcune delle quali hanno avuto esito fatale.

Le ADR cutanee gravi, ma rare, sono considerate un effetto di classe per tutte le epoetine; le reazioni più gravi sono state riportate con quelle a lunga durata d'azione ed includevano casi di regressione dei sintomi alla sospensione del farmaco con ricomparsa alla ri-somministrazione.

I pazienti devono essere informati su segni e sintomi di ADR cutanee quando iniziano il trattamento con un'epoetina; in particolare in caso di eruzione cutanea diffusa con arrossamento e vescicole della pelle, della mucosa orale, degli occhi, del naso, della gola o della zona genitale che è successiva a sintomi simil-influenzali (febbre, stanchezza, dolore muscolare ed articolare). I pazienti che sviluppano questi segni/sintomi devono contattare immediatamente il medico ed interrompere il trattamento. Se un paziente ha sviluppato ADR cutanee gravi (come SJS o NET) considerate correlate all'uso di una epoetina, non deve più assumere epoetina.

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE SU LITAK®, LEUSTATIN® (1 dicembre 2017)

La cladribina è un analogo nucleosidico della purina che agisce come antimetabolita e per le indicazioni oncologiche sono autorizzati i seguenti farmaci: Litak®, trattamento della leucemia a cellule capellute (HCL) e Leustatin®, trattamento della HCL e della leucemia linfocitica cronica a cellule B (CLL).

La cladribina può indurre mielosoppressione che può durare diversi mesi, questo aumenta il rischio potenziale di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Infatti, in pazienti oncologici, sono stati segnalati casi di PML, anche fatali, insorti da 6 mesi a diversi anni dopo il trattamento con il farmaco.

Nella diagnosi differenziale si consiglia di considerare la PML se i pazienti mostrano nuovi segni o sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali o un loro peggioramento; se si sospetta l'infezione, i pazienti non devono ricevere ulteriore trattamento con cladribina.



XOFIGO® (radio-223 dicloruro) E AUMENTATO RISCHIO DI MORTALITÀ E DI FRATTURE IN COMBINAZIONE CON ABIRATERONE ACETATO E PREDNISONE/PREDNISOLONE (1, 11 dicembre 2017)

Xofigo® è autorizzato per il trattamento del carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note. I dati preliminari di uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, hanno messo in evidenza un'aumentata incidenza di fratture (24% contro 7%) e di mortalità (27% contro 20%) tra i pazienti che ricevevano Xofigo® in combinazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone rispetto a quelli trattati con placebo in combinazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone. L'apertura del cieco di questo studio clinico in pazienti con carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (CRPC), naïve alla chemioterapia, con metastasi prevalentemente ossee asintomatiche o lievemente asintomatiche, è avvenuta in anticipo su raccomandazione del relativo Comitato Indipendente di Monitoraggio dei Dati (IDMC) (Studio n. 15396/ERA-223).

Fino a che non sia stata completata l'analisi complessiva dei dati si raccomanda di non trattare i pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione con radio-223 dicloruro in combinazione con abiraterone acetato e prednisone/prednisolone.

NOTIZIE DALLA LETTERATURA



IBRUTINIB E RISCHIO DI TACHIARITMIA, RIATTIVAZIONE DEL VIRUS DELL'EPATITE B E INFEZIONI – Medicines Safety Update 2017, 8 (5): 1-2

Nel 2017, dall'analisi di dati post-marketing e dai trial clinici, sono stati riscontrati 11 casi di tachicardia ventricolare/fibrillazione ventricolare e 6 ulteriori casi di morte cardiaca improvvisa in pazienti trattati con

Imbruvica® (ibrutinib). In 12 casi, l'evento cardiaco è insorto in pazienti che non avevano precedenti di patologie cardiache.

Nel post-marketing sono stati segnalati 52 casi di tachiaritmia.

Il ruolo del farmaco, nell'insorgenza di queste gravi reazioni avverse, non è ancora noto, tuttavia, vista la gravità, ibrutinib dovrebbe essere temporaneamente interrotto nei pazienti che sviluppano segni e sintomi di tachiaritmia ventricolare, incluse palpitazioni, dolore al petto, dispnea, vertigini o svenimenti. Prima di riprendere la terapia è bene valutare attentamente il profilo beneficio/rischio del farmaco.

Una revisione cumulativa dei dati disponibili ha identificato anche segnalazioni di riattivazione dell'epatite B in pazienti trattati con ibrutinib, in cui il ruolo del farmaco era considerato probabile o possibile (Nota Informativa Importante AIFA 17 luglio 2017). Alcuni pazienti avevano una storia documentata di epatite B, in altri casi non era stato riportato lo stato sierologico dell'epatite B al basale. Un risultato fatale è stato riportato in un paziente a causa della riattivazione dell'epatite B

e di un melanoma metastatico concomitante che coinvolgeva fegato, polmone e milza. E' quindi consigliabile valutare l'eventuale positività del paziente al virus dell'epatite B prima di iniziare la terapia con ibrutinib.

Sono state osservate, inoltre, in pazienti trattati con ibrutinib infezioni opportunistiche, tra cui: sepsi, sepsi neutropeniche, infezioni batteriche, virali o fungine. Alcune di queste hanno provocato il ricovero in ospedale e, in alcuni casi, la morte. Una revisione cumulativa dei casi di aspergillosi, insorti in corso di sperimentazioni cliniche e nel post-marketing, in pazienti trattati con ibrutinib ha riportato un numero superiore al previsto di casi invasivi. La revisione ha identificato 157 casi di aspergillosi, 43 dei quali sono stati fatali. Il ruolo di ibrutinib nell'insorgenza di queste infezioni deve essere attentamente monitorato. Dato il numero relativamente alto di casi fatali, gli operatori sanitari dovrebbero prendere in considerazione la profilassi, secondo gli standard di cura, nei pazienti a maggior rischio di infezioni opportunistiche.



INIBITORI DEL CHECKPOINT IMMUNITARIO E REAZIONI AVVERSE IMMUNOMEDIATE – Prescriber Update, December 2017; 38 (4): 50

Ipilimumab (Yervoy®), nivolumab (Opdivo®), pembrolizumab (Keytruda®) e atezolizumab (Tecentriq®, non ancora in commercio in Italia), sono anticorpi monoclonali, noti come inibitori del checkpoint immunitario perché bloccano le proteine bersaglio ("checkpoint") sulle cellule immunitarie, consentendo al sistema immunitario di aumentare la sua risposta contro le cellule tumorali. I due recettori bersagliati da questi farmaci: l'antigene associato a T-linfociti citotossici 4 (CTLA-4) e la proteina di morte cellulare programmata 1 (PD-1).

Atezolizumab, ipilimumab, nivolumab e pembrolizumab sono utilizzati per il trattamento di diversi tumori avanzati o metastatici. Questi farmaci sono correlati ad una serie di reazioni avverse immuno-mediate quali: polmonite, colite, epatotossicità, nefrite e disfunzione renale, endocrinopatie, reazioni cutanee, reazioni gastrointestinali, reazioni neurologiche, pancreatite, neuropatie.

Tutti i pazienti che assumono un inibitore del checkpoint immunitario devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di reazioni avverse immunomEDIATE, che possono verificarsi anche settimane o mesi dopo l'ultima dose.

VIGIFARMACO: IL NUOVO APPLICATIVO PER LA SEGNALAZIONE ONLINE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

L'attuale normativa sulla farmacovigilanza consente e richiede a tutti gli operatori sanitari ed ai cittadini di segnalare tutte le sospette reazioni avverse a farmaci: gravi e non gravi, note e non note.

Oggi, oltre all'invio della scheda di segnalazione di segnalazione AIFA (cartacea o elettronica), c'è la possibilità di fare la segnalazione direttamente *online* tramite l'applicativo VigiFarmaco (www.vigifarmaco.it).

VigiFarmaco è un'applicazione che permette di inviare *online* le segnalazioni di sospette reazioni avverse da farmaci e vaccini, creata dal Centro regionale di farmacovigilanza (CRFV) del Veneto e messa a disposizione di AIFA.

L'applicativo è supportato da tutti i browser attuali (Internet Explorer, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, Opera etc), vi si può accedere (oltre che dal sito web) anche scansionando il **QR code** riportato qui di seguito:



Una volta entrati ci si trova di fronte alla schermata seguente:



Per accedere alla scheda si clicca su "Invia una segnalazione di reazione avversa", si aprirà la procedura guidata per la compilazione della scheda di segnalazione. Terminata la compilazione, la scheda sarà inoltrata automaticamente al Responsabile di farmacovigilanza della propria ASR, che provvederà a validarla e ad inserirla nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF).

L'applicativo genera in automatico un'email di notifica al segnalatore, una volta che la segnalazione è stata inserita nella RNF.

Il caso clinico

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BIFOSFONATI PRESCRITTI PER IL TRATTAMENTO O LA PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI



Nel febbraio 2015 una paziente di 70 anni fu inviata dal suo medico di medicina generale all'attenzione del Gruppo Multidisciplinare per la Osteonecrosi dei Mascellari (Osteonecrosis of Jaw, ONJ) dell'Ospedale di Alessandria, a causa di severe infezioni ricorrenti al cavo orale. La paziente era affetta da osteoporosi ed in trattamento con alendronato orale (70 mg/settimana) da cinque anni; l'anamnesi era silente per diabete, malattie cardiovascolari, neoplasia, mieloma, radioterapia, traumi facciali. La sintomatologia lamentata era dolore alla mascella sinistra e all'emimandibola destra.

La storia odontoiatrica risaliva a 15 mesi prima, nel novembre 2013, quando la paziente si era rivolta ad un odontoiatra libero professionista per ristabilire una funzione masticatoria compromessa.

Il dentista, sulla base di una radiografia ortopantomica, propose l'estrazione di due denti (25 e 44: rispettivamente premolare mascellare sinistro e premolare mandibolare destro), un trattamento canalare ed interventi protesici. La paziente non eseguì tali lavori e si ripresentò nel marzo 2014 con una nuova radiografia, che dimostrava la rottura di un dente (24). La radiografia dimostrava anche una area di non ben definita radiotrasparenza all'emimandibola destra (a livello delle radici di 43 e 44), che non fu ulteriormente indagata. Qualche settimana dopo, il dentista eseguì l'estrazione di 24 e 25 (regione mascellare sinistra) e nella stessa seduta rimosse anche la radice di 44 (emimandibola destra), che risultava estremamente mobile.

I mesi successivi furono caratterizzati da dolore e mancanza di guarigione nei siti estrattivi.

Sei mesi dopo, ad ottobre 2014, la paziente presentava ascessi ricorrenti sia al secondo che al quarto quadrante, una fistola alla mascella sinistra (regione 24/25) e mobilità del canino inferiore destro (43). Un'ulteriore panoramica rivelò una vasta lesione all'emimandibola destra ed una alterazione mal definita del mascellare sinistro; venne instaurata una terapia antibiotica associata a sciacqui con clorexidina, in vista di una revisione dei siti estrattivi.

Alla presentazione al nostro Centro, nel febbraio 2015, erano presenti una tumefazione mascellare sinistra, con una piccola area di necrosi ossea evidenziabile con uno specillo, mentre all'emimandibola destra erano visibili un'area duro-elastica e dolente ed una piccola fistola (distale allo spazio 43).

Fu eseguita una Tomografia Computerizzata (TC) di regione mascellare e mandibolare, che evidenziò:

- Un'ampia area di rarefazione ossea all'osso mascellare sinistro, con erosione estesa dalla regione del canino fino al secondo premolare (fig 1-2);
- un'area osteolitica di 20 mm all'emimandibola destra, estesa nella regione dei premolari, contenente dei frammenti ossei (il cosiddetto "sequestro osseo"), con interruzione della corticale mandibolare sia sul versante buccale che su quello linguale (fig 3-4).

La paziente è stata successivamente trattata presso altri centri con antibioticotераpia, chirurgia, laser-terapia, estrazione di ulteriori elementi dentali.



Fig 1



Fig 2



Fig 3



Fig 4

Discussione. L'Osteonecrosi dei Mascellari (ONJ) è una patologia di origine multifattoriale di riconoscimento relativamente recente; è stato nel 2003 che furono pubblicati i primi casi di ONJ correlati alla somministrazione di bifosfonati, sia per il trattamento di metastasi ossee e mieloma (pamidronato, zoledronato, ibandronato, ecc) che per il trattamento dell'osteoporosi (prevalentemente farmaci orali: alendronato, risedronato, ecc). Successivamente, sono stati segnalati casi da denosumab (utilizzato a diverso dosaggio e con diverse schedule per osteoporosi e metastasi ossee, nonché per tumori gigantomucinosi primitivi) e casi da altri farmaci (bevacizumab, sunitinib, everolimus, ecc).

La ONJ da farmaci utilizzati per la prevenzione e/o il trattamento della osteoporosi presenta una incidenza minore di quella osservata nei pazienti con malattia metastatica ossea e mieloma, ma deve essere tenuta in considerazione dagli oncologi. Bisogna, infatti, ricordare che vi sono pazienti oncologici che presentano indicazione (secondo la nota AIFA n 79, modificata nel 2017) a trattamento con bifosfonati o denosumab per la prevenzione della osteopenia indotta da trattamenti oncologici (CTIBL, Cancer Treatment Induced Bone Loss), quali ad esempio le pazienti sottoposte ad ormonoterapia adiuvante per carcinoma mammario ed i pazienti con carcinoma prostatico ormonosensibile. Tali farmaci includono bifosfonati orali (alendronato, risedronato, ibandronato), bifosfonati endovena (zoledronato 5 mg ogni 12 mesi; ibandronato 3 mg ogni 3 mesi) e denosumab (60 mg ogni 6 mesi).

La definizione più comunemente accettata di ONJ (con presenza di osso esposto, per almeno sei settimane, in un paziente sottoposto a bifosfonati – o altri farmaci capaci di indurla – e mai sottoposto a radioterapia sulla regione cervicale) è stata proposta dalla Società americana di Chirurgia Maxillofacciale (AAOMS), ma è ormai contestata per la sua ristrettezza e per il rischio di un ritardo nella diagnosi e nell'inizio delle terapie più appropriate. Tale definizione della AAOMS (con il nuovo termine di MRONJ, Medication-Related ONJ, anziché BRONJ, Bisphosphonate-

Related ONJ) è stata modificata nel 2014, integrando la fistola, oltre alla esposizione ossea, come segno maggiore di malattia: tale modifica risulta però secondo molti studiosi insufficiente, in quanto continuano rimanere esclusi numerosi casi di ONJ privi di esposizione ossea (tra il 20% ed il 40%, secondo diverse valutazioni).

D'altra parte, appare paradossale che la diagnosi di una patologia del tessuto osseo possa essere basata su un'osservazione clinica (l'osso esposto attraverso una breccia mucosa) senza l'apporto fondamentale di mezzi di *imaging* adeguati allo studio dell'osso. In effetti, vi sono molti lavori che dimostrano l'importanza della TC nella diagnosi dei casi senza esposizione ossea e la sua rilevanza nell'accertamento dell'estensione della patologia osteonecrotica (spesso molto più estesa e complessa di quello che può apparire alla sola esplorazione del cavo orale).

In Italia la Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO) e quella di Chirurgia Maxillofacciale (SICMF) hanno creato un gruppo di lavoro che ha prodotto Linee Guida in proposito, integrate anche in documenti del Ministero della Salute.

Recentemente anche l'AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ha riproposto la questione della definizione della ONJ nelle Linee Guida 2017 sulle Metastasi Ossee.

Il caso qui presentato presenta diversi punti da sottolineare e tenere a mente quando ci si trovi davanti ad un paziente a rischio di ONJ o in caso di sospetta ONJ :

- l'alto rischio risultante da una patologia odontoiatrica di base (parodontosi; cattiva igiene orale; persistenza di radici non curate; ecc);
- il rischio derivante da un trattamento prolungato (in genere oltre i tre anni) con i farmaci anti-osteoporotici; tuttavia bisogna considerare che l'insorgenza di ONJ può essere più precoce, in caso di problemi odontoiatrici pre-esistenti o di classi di pazienti particolari (ad esempio quelli con Artrite Reumatoide, in genere ricevuti tali farmaci per la prevenzione dell'osteoporosi secondaria da steroidi);
- la radiografia tradizionale delle arcate dentarie (cosiddetta Rx panoramica) è spesso insufficiente ad effettuare una diagnosi precoce; in caso di forte sospetto clinico di ONJ, è preferibile prescrivere la TC di mascella e mandibola, o almeno lo studio con TC a fascio conico (Cone Beam) delle aree sospette;
- la ONJ può però essere multifocale (in questo caso aveva coinvolto due diversi quadranti), e può colpire diverse aree in maniera sincrona o metacrona;
- l'estrazione dentaria (così come l'implantologia o altra chirurgia oro-dentale) può apparire come il "trigger" che induce al processo osteomielitico e quindi alla comparsa della ONJ (come sembrerebbe in questo caso in regione mascellare sinistra);
- tuttavia l'estrazione o l'avulsione dentaria possono essere invece anche il "segnale" di una patologia già esistente (nel caso riportato, la mobilità preternaturale della radice del premolare 44, asportata facilmente e senza anestesia, fanno pensare ad una alterazione ossea mandibolare già esistente e non visibile alla sola osservazione clinica, seppure forse sospettabile sulla radiografia ortopantomica).

Dal punto di vista della Farmacovigilanza, è da sottolineare la difficoltà di riconoscimento diagnostico e, quindi, di effettivo *timing* della segnalazione del caso di ONJ come evento avverso . Ricordiamo, inoltre, che la ONJ è presente nell'elenco degli eventi " clinicamente rilevanti" (IME, Important Medical Event terms secondo MedDRA, presenti sul sito EMA <http://www.ema.europa.eu/ema/>) e deve, di conseguenza, essere segnalata come reazione avversa **grave**. Tale segnalazione dovrebbe essere fatta da qualunque figura professionale (medico prescrittore del farmaco, medico curante, odontoiatra o chirurgo maxillofacciale; membri di gruppi multidisciplinari) al momento della diagnosi clinico-radiologica di ONJ, preferibilmente attraverso il sistema VigiFarmaco.

I clinici, inclusi gli oncologi, dovrebbero essere allertati del rischio di ONJ da farmaci antiosteoporotici, classificata dal punto di vista della frequenza come “uncommon” e non come “rare”. Una stretta collaborazione con gli odontoiatri del territorio e, in caso di sospetto, con i centri di riferimento regionali può permettere una riduzione dell’incidenza o, in subordine, può condurre ad una diagnosi più precoce e a terapie più tempestive.

Per saperne di più

Sito della Rete Oncologica di Piemonte e Valle d’Aosta

<http://www.reteoncologica.it/area-operatori/osteonecrosi-dei-mascellari-onj>

<http://www.reteoncologica.it/area-operatori/osteonecrosi-dei-mascellari-onj/539-documenti-e-slide/anno-2017>

Documenti ministeriali

Ministero della Salute. Raccomandazione n. 10 - Raccomandazione per la prevenzione dell’osteonecrosi della mascella/mandibola da bifosfonati. Roma, 2009.

http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=1077

Ministero della Salute. Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Roma, gennaio 2014.

http://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=dalministero&id=1530

Linee Guida SIPMO-SICMF

A.Bedogni, G.Campisi, A.Agrillo, V.Fusco. Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione. Cleup Editore, Padova (2013).

<http://www.sipmo.it/raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sullosteonecrosi-delle-ossa-mascellari-associata-a-bisfosfonati-e-sua-prevenzione/>

Linee Guida AIOM 2017

Linee Guida “Trattamento delle metastasi ossee”. Edizione ottobre 2017.

<http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/1%2C413%2C1%2C#TopList>

Articolo riportante il caso clinico in esteso

Mario Migliario, Giovanni Mergoni, Paolo Vescovi, Iolanda De Martino, Manuela Alessio, Luca Benzi, Filippo Renò, Vittorio Fusco. Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) in Osteoporosis Patients: Report of Delayed Diagnosis of a Multisite Case and Commentary about Risks Coming from a Restricted ONJ Definition. Dent. J. 2017, 5(1), 13; doi:[10.3390/dj5010013](https://doi.org/10.3390/dj5010013) disponibile su <http://www.mdpi.com/2304-6767/5/1/13/html>

Sito EMA (IME list)

www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/.../WC500208836.xls

Articoli suggeriti

- Campisi G, Fedele F, Fusco V, et al. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol* 2014; 10:257-75.
- Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012;18(6):621–3.
- Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, et al. Staging of jaw osteonecrosis requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Maxillofacial Surg* 2014; 52: 603-8
- Fedele S, Bedogni G, Scoletta M et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J of Oral and Maxillofacial Surg* 2015; 53: 13-7
- de Boissieu P, Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Morel A, Dramé M, Trenque T. Adjudication of osteonecrosis of the jaw in phase III randomized controlled trials of denosumab: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 May;73(5):517-523. doi: 10.1007/s00228-017-2210-x. Epub 2017 Feb 10
- Fusco V, Bedogni A, Addeo A, Campisi G. Definition and estimation of osteonecrosis of jaw (ONJ), and optimal duration of antiresorptive treatment in bone metastatic cancer patients: supplementary data from the denosumab extension study? *Support Care Cancer.* 2017 Feb;25(2):345-349. doi: 10.1007/s00520-016-3147-9. Epub 2016 Mar 9.

- Otto, S., Marx, R. E., Tröltzsch, M., Ristow, O., Ziebart, T., Al-Nawas, B., Groetz, K. A., Ehrenfeld, M., Mercadante, V., Porter, S., Bedogni, A., Campisi, G., Fusco, V., Dayisoğlu, E., Fliefel, R., Herlofson, B. B., Pautke, C., Kwon, T.-G. and Fedele, S. (2015), Comments on "Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus". *J Bone Miner Res*, 30: 1113–1115. doi: 10.1002/jbmr.2525
- Campisi, L. Lo Russo, A. Agrillo, P. Vescovi, V. Fusco, A. Bedogni. BRONJ expert panel recommendation of the Italian Societies for Maxillofacial Surgery (SICMF) and Oral Pathology and Medicine (SIPMO) on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: risk assessment, preventive strategies and dental management. *Int J Maxillofac Surg* 2011; 22:103-24.
- Loyson T, Van Cann T, Schöffski P, Clement PM, Bechter O, Spriet I, Coropciuc R, Politis C, Vandeweyer RO, Schoenaers J, Dumez H, Berteloot P, Neven P, Nackaerts K, Woei-A-Jin FJSH, Punie K, Wildiers H, Beuselinck B. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg*. 2017 Jul 10:1-10. doi: 10.1080/17843286.2017.1348001 . [Epub ahead of print]
- Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. *Dentomaxillofac Radiol*. 2016;45(7):20160049. doi: 10.1259/dmfr.20160049. Epub 2016 May 31.

Vittorio Fusco

SC Oncologia, Azienda Ospedaliera di Alessandria



Notizie di Farmacovigilanza - Speciale Oncologia

a cura di

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Piemonte – ASL Città di Torino

(Dott.ssa Eleonora Marrazzo - Dott.ssa Elisabetta Geninatti)

Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta - Gruppo Colon Retto

(Dott.ssa Patrizia Racca - Dott. Alex Luca Gerbino)