

**Osteonecrosi
dei mascellari (ONJ):
il ruolo della Rete
Oncologica del Piemonte
e della Valle d'Aosta
UPDATE 2011**



Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta: Raccomandazioni per l'utilizzo di Bifosfonati nei pazienti oncologici

19 novembre 2011

Claudia Galassi

Perché

La preoccupazione per l'aumentata incidenza di ONJ e di altri possibili eventi avversi associati all'uso prolungato dei BF, così come le implicazioni economiche per l'utilizzo diffuso di questi farmaci in ambito oncologico, hanno reso urgente la necessità di ridefinire l'appropriatezza del loro impiego su solide evidenze scientifiche, rivalutando attentamente il bilancio tra benefici e rischi.

Chi

La Commissione Oncologica Regionale (COR) e la Rete Oncologica della Regione Piemonte e Valle d'Aosta hanno attivato un gruppo di lavoro multidisciplinare (oncologi, ematologi, epidemiologi, internisti, ortopedici), affidando il coordinamento metodologico al CPO

(Ciuffreda L, Galassi C, Berruti A, Dionisio R, Falco P, Ferracini R, Fusco V, Loidoris A, Ortega C, Ottaviani D, Prati V, Scaglione L, Tucci M, Vandone A, Ciccone G, Bertetto O)

Come

- 1) definizione degli ambiti generali e dei quesiti specifici da affrontare
- 2) definizione degli outcome di efficacia e di sicurezza più importanti ai fini della formulazione delle raccomandazioni per ciascun quesito
- 3) ricerca e valutazione di LG (specifiche per diagnosi)
- 4) ricerca sistematica di letteratura primaria per aggiornare i periodi o gli argomenti non coperti nelle linee guida di riferimento
- 5) classificazione della qualità delle evidenze e della forza delle raccomandazioni (Programma Nazionale per le Linee Guida)

Livello delle Prove di Efficacia

I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Come

Grado delle Raccomandazioni

A	Forte raccomandazione a favore dell'esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che l'intervento debba essere attentamente considerato.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	La procedura o l'intervento non è raccomandato.
E	Si sconsiglia fortemente la procedura o l'intervento.

Come

Poiché gli eventi avversi associati all'uso dei BF sono stati considerati più in relazione al tipo di farmaco che alla neoplasia, si è ritenuto opportuno sintetizzare tutte le evidenze sui possibili eventi avversi e formulare alcune raccomandazioni specifiche sugli aspetti di sicurezza in un unico capitolo iniziale della LG.

Nella formulazione di raccomandazioni per ciascuna neoplasia si è infine tenuto conto del rapporto tra i benefici (ricavati dagli studi specifici) ed i rischi (derivati dall'insieme degli studi considerati).

Quando

In fase di finalizzazione (ultima revisione dopo le integrazioni dei commenti ricevuti dai revisori esterni).

A breve disponibile sul sito della Rete Oncologica : www.reteoncologica.it

Indice

1. Introduzione
Principali problemi clinici ed organizzativi
Obiettivi e destinatari della linea guida
Metodi di elaborazione della linea guida
Gradazione delle raccomandazioni
Note di buona pratica clinica
Implementazione e monitoraggio
2. Eventi avversi associati all'utilizzo di BF
3. Utilizzo di BF in pazienti con tumori solidi
 - 3.1 Ca mammella
 - 3.2 Ca prostata
 - 3.3 Altri tumori solidi diversi da mammella o prostata
4. Utilizzo di BF in pazienti con mieloma multiplo
5. Utilizzo di BF per il trattamento dell'ipercalcemia maligna
6. Bibliografia
Appendici
 1. Raccomandazioni AAOMS 2009
 2. Metodi delle ricerche bibliografiche
 3. Marcatore di turn-over osseo
 4. Elenco delle raccomandazioni (e confronto con altre LG)

Raccomandazioni

28 Raccomandazioni

- 11 relative alla sicurezza d'uso dei BF
- 17 relative alle indicazioni d'uso nei pazienti con specifiche patologie oncologiche

- 5 Ca mammella
- 4 Ca prostata
- 1 altri tumori metastatici all'osso
- 6 Mieloma multiplo
- 1 Ipercalcemia maligna

13 raccomandazioni "forti"

(7 positive-grado A, 6 negative-grado E)

12 raccomandazioni positive "deboli" (grado B)

3 raccomandazioni "incerte" (grado C)

Note di buona pratica

NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA

I pazienti devono essere adeguatamente informati dei possibili effetti avversi associati all'uso dei BF.

Si ricorda che i medici sono tenuti a segnalare alla rete nazionale di farmacovigilanza l'eventuale insorgenza di reazioni avverse in pazienti trattati con bifosfonati.

Principali criticità nella valutazione della letteratura

- 1) Elevata frequenza di pubblicazioni ripetute che includevano in parte casistiche già pubblicate, spesso senza fornire gli elementi necessari per consentire una valutazione corretta del contributo indipendente dello studio

A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Zoledronic Acid in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Carcinoma

Fred Saad, Donald M. Gleason, Robin Murray, Simon Tchekmedyian, Peter Vermeer, Louis Lacombe, Joseph L. Chin, Jefferson J. Vinholes, J. Allen Goss, Bee Chen

For the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group

Journal of the National Cancer Institute

2002

643 pz
15 mesi

Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer

Fred Saad, Donald M. Gleason, Robin Murray, Simon Tchekmedyian, Peter Vermeer, Louis Lacombe, Jefferson J. Vinholes, Ming Zheng

For the Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group

Journal of the National Cancer Institute

2004

422 pz
24 mesi

COST-EFFECTIVENESS OF ZOLEDRONIC ACID FOR THE PREVENTION OF SKELETAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER
 SHELLEY D. SEED* JASMINA I. BADEVA* G. ALANTAIR GLENN KENNEDY* KENNETH A. SCHULMAN*
 2004 643 pz
 Clin Prostate Cancer. 2005 Jun;4(1):31-7.

Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer.
 2005 422 pz

Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers
 2005 422+46 pz

Zoledronic Acid Improves Clinical Outcomes When Administered Before Onset of Bone Pain in Patients With Prostate Cancer
 Fred Saad and James Eastham
 2010 422 pz

Continuing Benefit of Zoledronic Acid in Preventing Skeletal Complications in Patients with Prostate Cancer
 2007 422 pz

Principali criticità nella valutazione della letteratura

2) la scarsità (assenza?) di risultati sugli eventi avversi derivanti da trial clinici randomizzati, soprattutto degli eventi avversi a medio o lungo termine ...

- I trials che hanno condotto alla registrazione di pamidronato (versus placebo) e di acido zoledronico (versus pamidronato o placebo) non forniscono risultati relativamente al rischio di ONJ
- Solo gli RCT pubblicati più di recente riportano dati sull'occorrenza di questo evento avverso, pur se anche in alcuni RCT l'individuazione dei casi di ONJ poteva essere avvenuta in maniera retrospettiva
- Peraltro, tutti gli studi si limitano a riportare l'incidenza grezza di ONJ, senza aggiustamento per possibili rischi competitivi e senza stratificazioni per dose cumulata/durata di trattamento.

Principali RCT che riportano la frequenza di ONJ in pazienti con Ca PROSTATA trattati con BF

Studio	Paz. N	Trattamento	ONJ N (%)	Caratteristiche dei pazienti	DF utilizzati, durata di trattamento (o dose cumulata)
Wadhwa 2009	58	LHRH vs Bicalutamide, in tutti Zoledronato	2 (3,5%)	Pazienti con osteoporosi e ca prostata non metastatico	Zoledronato 4mg ogni 3 mesi, per 12 mesi
Fizazi 2011	1904	Zoledronato vs Denosumab	12 (1%) 22 (2%)	Pazienti con ca prostata metastatico ormono-refrattario	Zoledronato 4mg (o aggiustato per clearance creatinina) ogni 4 settimane. Durata mediana di circa 11 mesi.

Principali RCT che riportano la frequenza di ONJ in pazienti con Ca mammella trattati con BF

Studio	Paz. N	Trattamento	ONJ N (%)	Caratteristiche dei pazienti	DF utilizzati, durata di trattamento (o dose cumulata)
Gnant (2009)	1803	Goserelin+ Tamoxifen/anastrozolo vs zoledronato	0	Ca mammella ormono-reattivo radicalmente operato, non metastatico. Arruolamento 1999-2006.	Zoledronato IV ogni 6 mesi. 4 mg. Durata prevista 3 anni (in totale 6-7 dosi).
Stopeck (2010)	1020	Zoledronato vs Denosumab	14 (1,4%) 20 (2%)	Ca mammella con metastasi ossee. Arruolamento 2006-2007.	Zoledronato IV ogni 4 settimane. 4 mg o aggiustato per clearance creatinina. Durata mediana di circa 17 mesi.
Coleman (2011) abs.	3360	Zoledronato vs Nessun ulteriore trattamento	13 (0,83%) 0	Ca mammario in stadio II/III senza metastasi ossee in terapia standard, con o senza ulteriori trattamenti. Arruolamento concluso nel 2006.	Zoledronato IV 4 mg, con frequenza variabile per max 5 anni (in totale 19 dosi previste)

Principali RCT che riportano la frequenza di ONJ in pazienti con MIELOMA M. trattati con BF

Studio	Paz. N	Trattamento	ONJ N (%)	Caratteristiche dei pazienti	DF utilizzati, durata di trattamento (o dose cumulata)
Attal (2006)	200 (A) 196 (B) 201 (C)	A) Nessuno B) Pamidronato C) Pamid+ Talidomide	(0%) (1%) (1%)	Pazienti di età inferiore ai 45 anni con MM sottoposti a trapianto, in trattamento fino a progressione di malattia. Arruolamento tra 2000 e 2003.	Pamidronato IV. Durata mediana: 21 mesi (range 0.2-51).
Musto (2008)	82 (A) 81 (B)	A) Nessuno B) Zoledronato	0 (0%) 1 (1,2%) su 12 mesi	Pazienti con mieloma asintomatico. Arruolamento tra 2001 e 2004.	Zoledronato IV, 4mg/mese per 12 mesi.
Gimsing (2010)	382 valutabili per ONJ (su 504)	A) Pamidronato IV 90 mg B) Pamidronato IV 30 mg	8 2	Arruolamento tra 2001 e 2005.	Pamidronato IV, per almeno 3 anni.
Morgan (2010)	983 (A) 979 (B)	A) Zoledronato IV 4mg B) Clodronato OS	35 (4%) 3 (0,3%)	In trattamento fino a progressione di malattia. Arruolamento tra 2003 e 2007.	Durata mediana di trattamento: 350 gg (IQ range 137-632)
Henry (2011)	878 (A) 878 (B)	A) Zoledronato IV 4 mg B) Denosumab	11 (1,3%) 10 (1,1%)	Pazienti con Mieloma multiplo (10%) e metastasi ossee da altre sedi primitive (90%)	Mediana dosi zol. somministrate: 7 dosi (IQR 4-14)

Principali criticità nella valutazione della letteratura

3) e la sovrabbondanza di articoli (studi di coorte, serie di casi, ecc...) che riportano **eventi avversi**, spesso di scarsa qualità metodologica

STUDI OSSERVAZIONALI recenti sulla frequenza di ONJ in pazienti con MIELOMA M. trattati con BF

Studio	Paz. N	ONJ N (%)	Metodologia	DF utilizzati (periodo)	Predittori
...					
Corso 2007	51 (A) 55 (B)	6 (12%) 1 (2%)	Analisi retrospettiva di pz trattati con IV BF, 2 schedule	IV BF, almeno 12 mesi	- Frequenza di somministrazione di BF - Uso di zoledronato
Wang 2007	292	11 (3.8%)	Analisi retrospettiva di pz trattati con BF	IV BF (2000-2005)	
Cafro 2008	105	17 (16%)	Analisi retrospettiva di serie di pz trattati con BF	IV BF, almeno 12 mesi di trattamento	- Uso di zoledronato - Numero di infusioni
Ibrahim 2008	59	2 (3.4%)	Analisi retrospettiva di serie di pz trattati con BF	IV BF (2002-2006)	
Hoff, 2008	548	13 (2.4%)	Analisi retrospettiva di serie di pz trattati con BF	IV BF (1996-2004)	-Dose cumulativa di BF -Estrazioni dentali
Boonyapakorn, 2008	58	10 (17.2%)	Studio prosp. di 80 pz oncologici trattati con DF e inviati al Dip. Oral Surgery	IV BF, almeno 6 infusioni	- Uso di zoledronato
Vahtsevanos 2009	539	46 (8.5%)	Analisi di pazienti trattati con BF	IV BF, per almeno 5 mesi 2000-2008	- Uso di zoledronato - Storia di estrazioni dentali - Dosi di zoledronato e pamidronato

Principali criticità nella valutazione della letteratura

4) Valutazione della durata del trattamento ottimale (a fronte di indicazioni "indefinite")

ASCO – Bone modifying agents in Breast Cancer 2011

Clinical Question 4

What is the optimal duration of bone-modifying agent therapy for patients with metastatic breast cancer?

There are no prospective clinical RCT data to support the continuation of bone-modifying agent therapy beyond 1 year, especially for patients who are expected to survive longer than 1 year. In addition, the paucity of prospective data addressing long-term toxicities of bisphosphonates does not permit a balanced evaluation of the risk/benefit profile of any long-term bisphosphonate therapy.

2011 Recommendations

The Panel suggests that once initiated, bone-modifying agents be continued until evidence of substantial decline in a patient's general performance status.

?

RCT inclusi nella RS Cochrane (2005) su uso di BF nel Ca Mammella metastatico		
Studio, Autori	Farmaco (controllo), durata prevista	N. pazienti, durata effettiva di trattamento
MARTONI Oncology 1991	Ciclofosfamide (Placebo - nulla) CLO: 300 mg IV /die x 1 settimana (vs placebo), poi CLO: 100 mg OS /die x 2 mesi (vs nulla)	33 pazienti Non valutabile (no full text)
DIET Abstract ASCO 1999	Ciclofosfamide (Pamidronato) CLO: 900 mg IV /3 sett PAM: 60 mg IV /3 sett	361 pazienti Non riportata la durata effettiva di trattamento. Follow up mediano di 18 mesi (da Cochrane review).
ELOMA Lancet 1983+	Ciclofosfamide (Placebo) 1600mg OS/die x 3-9 mesi	34 pazienti Non valutabile (no full text)
KRISTENSEN J Int Med 1999	Ciclofosfamide (nulla) 800 mg OS/die x 2 anni	100 pazienti 1749 pz (35%) non completano il trattamento
PATERSON 1993 JCO 1993	Ciclofosfamide (Placebo) 1600 mg OS /die x 3 anni	173 pazienti Non valutabile (no full text)
TUBIANA, HULIN Bull Canc 2001	Ciclofosfamide (Placebo) 1600 mg OS /die x 12 mesi	144 pazienti 1969 (ciclofosfamide) e 15/66 (placebo) hanno completato i 12 mesi previsti
BODY AnnOncol 2003+	Ibandronato (Placebo) 2 mg o 6 mg IV x max 24 cicli	466 pazienti 15 cicli completati dal 53%, 24 cicli completati dal 40%
BODY BrJCanc 2004+	Ibandronato (Placebo) 50 mg OS/die x max 24 mesi	564 pazienti 24 mesi completati dal 42% del gruppo in trattamento (simile per placebo).
TRIPATHY Ann Oncol 2004	Ibandronato (Placebo) 20/50 mg OS/die x max 24 mesi	430 pazienti Il 62% circa dei pazienti nei bracci in trattamento ha interrotto in anticipo
Lipton Cancer 2000 +	Pamidronato (Placebo) 90 mg IV x 24 cicli	754 pazienti 24 cicli completati dal 31% del gruppo in trattamento (simile per placebo).
COMTE JCO 1996+	Pamidronato (Placebo) 45 mg IV /2 settimane x indefinite	535 pazienti Mediana di 9 infusioni per paziente, range 0-39.
HULTBORN Anticancer Res 1999	Pamidronato (Placebo) 60 mg IV /4 settimane max 24 mesi	404 pazienti Non valutabile (no full text)
VAN HOLTEN Lancet 1991, JCO1993+	Pamidronato (nulla) 300 mg OS/die x indefinite	161 pazienti Mediana di 18 mesi (range 1-66) di follow-up.
KNOWN JCO 2005	Zoledronato (Placebo) 4 mg IV /4 settimane x 12 mesi	228 pazienti 67% dei pz ha completato lo studio
ROSEN Cancer 2004+	Zoledronato (Pamidronato) ZOL: 4 o 8 mg IV /3-4 sett x 12 mesi	1130 pazienti Circa il 60% ha completato i 12 mesi di trattamento previsti.

Studio negativo

"FULL PRESCRIBING INFORMATION" – ZOMETA (Novartis 2009)

... These trials were comprised of a core phase and an extension phase. In the solid tumor, breast cancer and multiple myeloma trials, only the core phase was evaluated for efficacy as a high percentage of patients did not choose to participate in the extension phase. In the prostate cancer trials, both the core and extension phases were evaluated for efficacy showing the Zometa effect during the first 15 months was maintained without decrement or improvement for another 9 months. **The design of these clinical trials does not permit assessment of whether more than one-year administration of Zometa is beneficial. The optimal duration of Zometa administration is not known.**

(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021223s0181b1.pdf)

Ca Mammella (in definizione)

RACCOMANDAZIONE (in definizione)	LE/Grado (in definizione)
In assenza di evidenze sulla durata ottimale di trattamento con bifosfonati nelle donne con tumore della mammella che hanno metastasi ossee, e tenuto conto delle durate dei trial disponibili, il gruppo di lavoro ritiene che in queste pazienti la durata di trattamento con bifosfonati IV non debba superare i due anni.	VI B

BF per osteoporosi

• Argomento non trattato

NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA

Nelle pazienti con carcinoma della mammella in stadio iniziale con menopausa indotta dal trattamento medico o sottoposte a terapie con inibitori dell'aromatasi è indicata una valutazione del rischio di fratture osteoporotiche.

L'adozione di un eventuale trattamento dell'osteoporosi deve basarsi sulle raccomandazioni di specifiche linee guida evidence-based e deve prendere in considerazione il rischio di possibili eventi avversi e le preferenze della paziente.

Valutazione dell'applicazione delle LG

• In definizione

- uso di S. informativi correnti?
- studi di clinical audit?
-

(una delle possibili future attività del Gruppo di lavoro regionale ONJ?)