

## **Domande e risposte sulla revisione dei bisfosfonati e il rischio di osteonecrosi della mandibola**

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha completato una revisione sul rischio di osteonecrosi (morte del tessuto osseo) della mandibola associata con l'uso di bisfosfonati.

Il comitato scientifico dell'Agenzia per i medicinali per uso umano (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) ha concluso che vi è un aumentato rischio di osteonecrosi della mandibola nei pazienti in trattamento con questi farmaci. Tuttavia ulteriori studi devono essere effettuati per meglio identificare i fattori che aumentano il rischio e le misure necessarie per minimizzarlo.

La revisione è stata effettuata secondo quanto previsto dall'articolo 5(3) della procedura di arbitrato<sup>1</sup>.

### **Cosa sono i bisfosfonati?**

I bisfosfonati sono farmaci che vengono usati per trattare e prevenire i disturbi ossei. Sono stati autorizzati nell'Unione Europea (UE) dall'inizio degli anni 90 per l'ipercalcemia (elevati livelli di calcio nel sangue) e la prevenzione dei problemi ossei in pazienti affetti da cancro.

Essi sono disponibili anche dalla metà degli anni 90 per il trattamento dell'osteoporosi (malattia che rende fragili le ossa) e il morbo di Paget (una patologia che compromette la crescita delle ossa e che causa deformità ossee). Essi agiscono bloccando l'azione degli osteoclasti, le cellule che sono coinvolte nel riassorbimento osseo.

I bisfosfonati comprendono acido alendronico, acido clodronico, l'acido etidronico, acido ibandronico, acido neridronico, acido pamidronico, acido risedronico e l'acido tiludronico e l'acido zoledronico.

Sono disponibili nell'Unione Europea (UE) in compresse e soluzioni per infusione (fleboclisi) sotto nomi commerciali diversi<sup>2</sup>.

### **Perché questi medicinali sono stati rivalutati?**

Nel 2005, il Pharmacovigilance Working Party del CHMP ha concluso una revisione che ha mostrato un aumento del rischio di osteonecrosi della mandibola nei pazienti trattati con bisfosfonati, in particolare nei pazienti oncologici a cui venivano somministrati per via endovenosa (fleboclisi).

Come risultato della revisione, le informazioni sulla prescrizione per tutti i bisfosfonati sono state aggiornate raccomandando ai pazienti di sottoporsi a regolari controlli dentali e di evitare la chirurgia dentale, quando possibile. Tuttavia, una valutazione conclusiva del rischio non è stata possibile, perché erano a disposizione solo dati limitati e non sono stati concordati i criteri per definire l'osteonecrosi della mandibola con precisione.

Da allora, più casi di osteonecrosi della mandibola sono stati segnalati, ma con tutte le forme di bisfosfonati (sia per le compresse che per le soluzioni per infusione) e nei pazienti con altre malattie tra cui l'osteoporosi. Di conseguenza, nel gennaio 2009, l'Agenzia regolatoria dei medicinali Danese ha sottoposto l'argomento al CHMP per richiedere il suo parere scientifico sulla correlazione tra l'uso di bisfosfonati e osteonecrosi della mandibola.

In particolare, è stato chiesto al CHMP di esprimere il suo parere sui seguenti temi:

- i criteri che definiscono l'osteonecrosi della mandibola relativamente ai bisfosfonati;
- come i bisfosfonati possono causare osteonecrosi della mandibola;
- se il rischio di osteonecrosi della mandibola è maggiore con alcuni bisfosfonati o per alcuni gruppi di pazienti;
- le misure che potrebbero essere adottate per ridurre al minimo questo rischio.

### **Quali dati ha esaminato il CHMP?**

Il CHMP ha esaminato tutti i dati disponibili dalla letteratura pubblicata e i dati forniti dalle aziende che producono bisfosfonati. Ha inoltre valutato le linee guida elaborate dalle società scientifiche. Il Comitato ha inoltre raccolto i pareri da un gruppo di esperti che rappresentano tutti i settori della medicina in cui i bisfosfonati sono utilizzati, odontoiatria e chirurgia ossea, e dai rappresentanti delle associazioni dei pazienti.

### **Quali sono state le conclusioni del CHMP?**

Sulla base della valutazione dei dati e della discussione scientifica tra il Pharmacovigilance Working Party e il Comitato, il CHMP ha stabilito la definizione di osteonecrosi della mandibola associata ai bisfosfonati. Questa è definita come una area di osso esposto o necrotico nella mandibola, che persiste per più di otto settimane, in un paziente che è stato trattato con un bisfosfonato e non è stato sottoposto a radioterapia della mandibola.

Per quanto riguarda i meccanismi attraverso i quali i bisfosfonati possono causare l'osteonecrosi della mandibola, il Comitato ha osservato che sono stati proposti in letteratura scientifica diversi meccanismi. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari e un adeguato modello sperimentale dovrebbe essere sviluppato.

Considerando tutti i casi di osteonecrosi della mandibola, il Comitato ha osservato che:

- il rischio di osteonecrosi della mandibola è maggiore nei pazienti oncologici trattati con bisfosfonati per via endovenosa rispetto a pazienti in trattamento per indicazioni diverse dal cancro, come l'osteoporosi;
- il rischio sembra essere basso nei pazienti che assumono bisfosfonati per via orale.

Anche se i più importanti fattori di rischio sembrano essere la potenza dei bisfosfonati, la dose e la modalità di somministrazione, il CHMP ha concluso che ulteriori ricerche sui fattori di rischio sono necessarie e che un registro europeo di raccolta delle informazioni sui casi di osteonecrosi della mandibola potrebbe essere utile.

Infine, il Comitato ha concluso che sono necessari ulteriori dati per determinare le misure precise che potrebbero ridurre al minimo il rischio di osteonecrosi della mandibola, anche considerando come dovrebbe essere effettuata la somministrazione endovenosa (come la dose, la frequenza e la durata), e osservando il rischio di osteonecrosi della mandibola nei pazienti trattati con bisfosfonati per via orale per lunghi periodi.

Il CHMP ha osservato che altri possibili fattori di rischio per lo sviluppo di osteonecrosi della mandibola devono essere considerati, come il sesso, fattori genetici, il fumo e altri trattamenti o patologie concomitanti, così come il tipo di cancro di cui il paziente è affetto e da quanto tempo ne è affetto.

Infine, il Comitato ha concluso che le informazioni sui rischi noti e potenziali di osteonecrosi della mandibola con bisfosfonati devono essere chiaramente comunicati a professionisti sanitari e ai pazienti.

## **Quali sono le raccomandazioni per i pazienti, i dentisti e i prescrittori?**

- Prima di prendere qualsiasi decisione, inerente il trattamento con bisfosfonati, i medici devono prendere in considerazione i rischi e benefici per ogni singolo paziente.
- I medici prescrittori devono assicurarsi che i pazienti con cancro vadano dal loro dentista per effettuare controlli e valutare se hanno bisogno di un trattamento dentale prima di iniziare il trattamento con bisfosfonati. Essi devono assicurarsi che anche i pazienti non affetti da cancro vadano dal loro dentista per un controllo se la loro salute dentale risulta inadeguata.
- Durante il trattamento con i bisfosfonati, i pazienti devono mantenere una buona igiene orale, sottoporsi regolarmente a controlli dentali e segnalare eventuali sintomi che si manifestano a livello del cavo orale come la perdita dei denti, dolore o gonfiore.
- I dentisti devono essere consapevoli dei rischi in pazienti trattati con bisfosfonati e devono eseguire cure dentali conservatrici e preventive se possibile.
- È essenziale che i prescrittori, i dentisti e i pazienti collaborino per gestire il rischio di osteonecrosi della mandibola.
- I pazienti che hanno domande o dubbi devono rivolgersi al loro medico o dentista.

## **Che cosa accadrà dopo?**

L'opinione del CHMP sarà comunicata agli Stati Membri, in modo da poter adottare le misure appropriate a livello nazionale. Per ulteriori informazioni, consultare il parere scientifico adottato dal CHMP il 24 settembre 2009.

L'Agenzia Europea dei Medicinali, insieme con le autorità regolatorie degli Stati Membri, terrà questo argomento sotto stretta sorveglianza.

2. I bisfosfonati autorizzati con procedura centralizzata sono Aclasta (acido zoledronico), Zometa (acido zoledronico), Bondenza (acido ibandronico), Bonviva (acido ibandronico), Bondronat ((acido ibandronico), Adrovanche (acido alendronico e vitamina D3) e Fosavanche (acido alendronico e vitamina D3).