



REGIONE
PIEMONTE

ASSESSORATO TUTELA DELLA SALUTE E SANITÀ



Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

COR

Commissione Oncologica Regionale



Raccomandazioni per l'utilizzo di bifosfonati nei pazienti oncologici

VERSIONE BREVE

PRESENTAZIONE DELL'ASSESSORE

La pubblicazione di queste “Raccomandazioni per l'utilizzo di bifosfonati nei pazienti oncologici”, elaborate da un gruppo di professionisti di diverse specialità, con il coordinamento della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta e del Centro di riferimento per l'epidemiologia e la Prevenzione Oncologica – CPO Piemonte, mi offre una gradita opportunità per ribadire alcuni temi fondamentali del nuovo PSSR 2012-2015 e per riflettere sul ruolo cruciale che i professionisti che operano nella sanità possono svolgere per contribuire al miglioramento qualitativo e alla sostenibilità economica del sistema sanitario pubblico.

In particolare tengo a sottolineare come sia necessario, affinché gli indirizzi di politica sanitaria si traducano in risultati concreti di miglioramento della qualità e dell'efficienza dell'assistenza, che il personale che opera ai diversi livelli dell'organizzazione condivida gli obiettivi di fondo del piano e si impegni a trovare quotidianamente occasioni per tradurre in decisioni razionali, eque e attente ai bisogni dei pazienti i principi generali delineati nei documenti di programmazione regionale. Per quanto ci si sforzi di introdurre correttivi economici ed organizzativi a livello di sistema o di macro-decisioni, la maggior parte delle scelte in sanità che determinano i risultati globali vengono prese a livello di micro-organizzazioni e spesso da singoli professionisti nei confronti di singoli pazienti. Questa parcellizzazione delle decisioni, elemento molto peculiare dell'assistenza sanitaria, determina un elevato livello di complessità, responsabilità ed autonomia nelle scelte, difficilmente governabile solo con i tradizionali strumenti della programmazione politica sanitaria e con gli interventi di razionalizzazione organizzativa. Per questi motivi, sono convinto che strumenti come le Linee Guida, che aiutano i singoli, sia medici, sia pazienti, nel prendere decisioni appropriate, siano di straordinaria importanza in una sanità moderna, che sempre di più deve conciliare esigenze a volte contrastanti, costituite dai vincoli economici, dalla imponente produzione di evidenze scientifiche, dalle preoccupazioni di natura medico-legale, dalle pressioni del mercato e dalle crescenti aspettative dei pazienti.

Nel caso di queste Linee Guida si rileva facilmente, anche da parte di un non esperto della materia, che sono frutto di un notevole impegno da parte del gruppo che le ha elaborate, per il rigore metodologico e la vastità della letteratura consultata e per l'impostazione attenta a considerare per ciascuna indicazione analizzata, sia le prove disponibili sull'efficacia clinica, sia i dati relativi ai rischi di complicanze (alcune anche gravi ed invalidanti) e ai costi dei trattamenti disponibili.

Questa Linea Guida conferma quanto sia essenziale per il buon funzionamento della sanità un ruolo attivo e responsabile da parte dei professionisti impegnati quotidianamente in scelte difficili, e quanto siano consolidate nella nostra regione modelli di organizzazione a rete, come quella oncologica, che favoriscono un approccio multidisciplinare ai pazienti oncologici di tutta la regione, e strutture di elevato profilo scientifico, come il CPO, che hanno collaborato nel corso degli anni a produrre diverse linee guida clinico-organizzative sui tumori più frequenti, contribuendo a fare del Piemonte una delle regioni di riferimento per l'assistenza oncologica nel contesto nazionale.

Concludo con un ringraziamento rivolto a tutti coloro che si sono impegnati nella produzione di questo importante documento e invitando tutti i soggetti potenzialmente interessati da questa Linea Guida a prendere seriamente in considerazione le raccomandazioni contenute, non solo nell'interesse generale del sistema sanitario regionale, ma soprattutto per contribuire a migliorare l'appropriatezza delle singole decisioni, valutando in modo informato, e con un corretto coinvolgimento del paziente i benefici ed i rischi attesi dall'impiego di tali farmaci in diverse situazioni oncologiche.

Ing. Paolo Monferino
Assessore alla Tutela della Salute e Sanità, Politiche sociali e Politiche per la famiglia
Regione Piemonte

INDICE

1. INTRODUZIONE, OBIETTIVI E METODI	pag. 3
2. EVENTI AVVERSI ASSOCIATI ALL'UTILIZZO DI BIFOSFONATI	5
3. UTILIZZO DI BIFOSFONATI IN PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI	8
3.1 Carcinoma della mammella	8
3.2 Carcinoma della prostata	10
3.3 Altri tumori solidi metastatici diversi da mammella o prostata	12
4. UTILIZZO DI BIFOSFONATI IN PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPOLO (MM)	13
5. UTILIZZO DI BIFOSFONATI PER IL TRATTAMENTO DELLA IPERCALCEMIA MALIGNA	15
6. VERSIONE ESTESA E BIBLIOGRAFIA	16

Componenti del gruppo di lavoro regionale che ha elaborato il documento

L. Ciuffreda*	COES	AO Città della Salute e della Scienza di Torino
A. Berruti	Oncologia	AOU San Luigi, Orbassano
G. Ciccone	Epidemiologia	AO Città della Salute e della Scienza di Torino - CPO Piemonte
R. Dionisio	Oncologia	AOU San Luigi, Orbassano
P. Falco	Ematologia	ASL TO4 Ciriè, Torino
C. Galassi*	Epidemiologia	AO Città della Salute e della Scienza di Torino - CPO Piemonte
R. Ferracini	Ortopedia	AO Città della Salute e della Scienza di Torino
V. Fusco	Oncologia	ASO Alessandria
A. Loidoris	Oncologia	ASO Alessandria
C. Ortega	Oncologia	IRCC Candiolo
D. Ottaviani	Oncologia	Presidio Sanitario Gradenigo, Torino
V. Prati	Oncologia	IRCC Candiolo
L. Scaglione	Medicina	AO Città della Salute e della Scienza di Torino
M. Tucci	Oncologia	AOU San Luigi, Orbassano
A. Vandone	COES	AO Città della Salute e della Scienza di Torino

**Coordinatori del gruppo di lavoro*

Revisori esterni:

Giuseppe Longo	Oncologia, Modena
Fausto Roila	Oncologia, Terni

Ringraziamenti

Oscar Bertetto, Rete Oncologica Regione Piemonte e Valle D'Aosta
Iolanda De Martino, Centro Documentazione Osteonecrosi Alessandria

1. INTRODUZIONE, OBIETTIVI E METODI

I bifosfonati (BF) sono farmaci utilizzati da tempo in ambito oncologico nel trattamento dell'ipercalemia maligna e nei pazienti con mieloma multiplo o con tumori solidi metastatici all'osso per la prevenzione delle complicanze scheletriche. Il trattamento con BF è gravato da diversi eventi avversi, tra i quali è stata più recentemente documentata la comparsa di osteonecrosi delle ossa del cavo orale (ONJ, Osteonecrosis of the jaw) (Nota AIFA n.79, 2009). 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.

All'inizio del 2008 la Commissione Oncologica Regionale (COR) e la Rete Oncologica della Regione Piemonte e Valle d'Aosta hanno attivato un gruppo di lavoro multidisciplinare (che includeva oncologi, ematologi, epidemiologi, internisti, ortopedici), affidando il coordinamento metodologico al CPO, con il compito di predisporre delle Linee Guida (LG) di indirizzo per l'uso dei BF nei pazienti oncologici.

La Linea Guida è stata elaborata seguendo una metodologia già utilizzata per le precedenti 5 linee guida regionali ([http://www.cpo.it/pubblicazioni/\[:alnum:\]/guidelines/\[:alnum:\]](http://www.cpo.it/pubblicazioni/[:alnum:]/guidelines/[:alnum:])), con alcune modifiche legate da un lato alla specificità dell'argomento trattato e dall'altro tenendo conto di alcune importanti innovazioni introdotte dal metodo GRADE. Le fasi principali del lavoro sono state: 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. La ricerca sistematica della letteratura sull'efficacia dei BF è stata limitata agli studi randomizzati; la ricerca sulla sicurezza dei BF è stata invece condotta senza limitazioni predefinite per tipologia di disegno di studio, con modalità meno sistematiche e con un importante contributo di articoli segnalati da componenti del gruppo di lavoro; 5) classificazione della qualità delle evidenze e della forza delle raccomandazioni secondo il metodo definito nel manuale metodologico del Programma Nazionale per le Linee Guida.

Il processo di elaborazione del documento è avvenuto attraverso diverse riunioni del gruppo di lavoro e con la circolazione via internet dei documenti.

La procedura di lavoro seguita è stata quella di prendere in esame ed analizzare criticamente le LG e gli studi di efficacia del trattamento con BF per ciascun quesito relativo alle neoplasie selezionate (in particolare mammella, prostata, mieloma multiplo). Gli argomenti per i quali non è stato possibile reperire letteratura sufficiente sono stati affrontati sulla base del parere degli esperti e sottoposti a discussione da parte del gruppo multidisciplinare. 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).

Le LG, revisioni sistematiche, e la documentazione primaria utilizzate sono riportate nella bibliografia della versione estesa della LG. (www.cpo.it/pubblicazioni/show/raccomandazioni-uso-bifosfonati).

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.

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.

2. EVENTI AVVERSI ASSOCIATI ALL'UTILIZZO DI BIFOSFONATI

I BF possono avere effetti tossici sia sul breve sia sul lungo periodo; questi ultimi non sono ancora completamente quantificati. La frequenza di eventi avversi è superiore per i BF a somministrazione endovenosa (I.V.), in ragione delle più alte dosi somministrate e della loro maggiore potenza.

Gli eventi avversi gastrointestinali rappresentano gli eventi avversi più comuni del trattamento con BF per via orale. Si osservano più spesso effetti di moderata gravità, che possono interessare l'intero apparato digerente (nausea, dispepsia, dolore addominale, diarrea).

La reazione di fase acuta comprende una serie di segni e sintomi simil-influenzali (iperpiressia, leucocitosi, astenia, dolore muscolare e osseo), che si verificano dopo somministrazione di BF per via endovenosa (pamidronato, zoledronato, ibandronato), generalmente dopo la prima somministrazione. I sintomi si risolvono più spesso entro 48 ore e rispondono al trattamento con farmaci anti-infiammatori non steroidei e trattamenti antipiretici.

Pur se tutti i BF sono potenzialmente in grado di causare eventi avversi renali, i BF con la maggiore nefrotossicità potenziale sono quelli somministrabili per via endovenosa. Una stima della frequenza di eventi avversi renali sulla base degli studi epidemiologici è difficoltosa, a causa della eterogeneità con cui l'informazione sul danno renale è stata raccolta e riportata e alla eterogeneità delle casistiche in studio. Risultano particolarmente difficoltose la stima della frequenza del danno renale sul lungo periodo ed il confronto della tossicità di diversi tipi di BF in assenza di adeguati trial comparativi.

In relazione alla potenziale nefrotossicità dei BF, in particolare di quelli somministrabili per via I.V., è necessaria una valutazione basale della funzionalità renale dei pazienti; la dose, la velocità di infusione e la frequenza di infusione devono essere eventualmente ridotte in relazione ai valori osservati, o in alternativa può essere proposto un altro tipo di BF. Tutti i BF possono causare ipocalcemia, indipendentemente dalla via di somministrazione, sebbene solo raramente questo diventa un evento avverso clinicamente rilevante.

L'osteonecrosi delle ossa mascellari e della mandibola (ONJ) è stata recentemente documentata come una grave complicanza associata all'uso di BF. La reale incidenza di questa complicanza non è nota, principalmente a causa della carenza di adeguati studi (sia registrativi sia post-marketing), ma stime derivanti da studi osservazionali lo fanno ritenere un evento avverso non infrequente, con frequenze generalmente comprese tra l'1% e il 10%. In un recente trial condotto in pazienti con mieloma multiplo asintomatico, quindi non in trattamento per la patologia, è stata segnalata un'occorrenza di ONJ dell'1,2% dopo 12 mesi di trattamento con zoledronato.

L'utilizzo di BF per via endovenosa e la dose cumulata di BF rappresentano i principali fattori di rischio di insorgenza di ONJ. In gran parte delle casistiche pubblicate sono comunque riportati alcuni casi di ONJ insorti dopo un numero limitato di somministrazioni di BF (o dopo durate di trattamento molto brevi), indicando la presenza di casi a rischio precoce in cui possono avere rilevanza altri fattori di rischio, ad oggi non completamente noti. Tra i fattori predisponenti più frequenti per lo sviluppo di ONJ viene riportata un'anamnesi di chirurgia dentale, di traumi dentali o infezioni dentali; il carattere retrospettivo degli studi non consente tuttavia di escludere che il risultato possa essere almeno in parte dovuto ad una "causalità inversa", dal momento che le procedure odontoiatriche (estrazioni dentarie) potrebbero essere la conseguenza (invece della causa) di una preesistente ONJ in fase iniziale.

Un position paper della American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons [2009] afferma che ai pazienti deve essere raccomandato di effettuare una visita odontoiatrica di baseline prima di iniziare il trattamento con BF, per identificare e trattare le infezioni orali che possono portare ad una successiva necessità di interventi chirurgici odontoiatrici, e di effettuare periodici controlli odontoiatrici.

Pur in assenza di studi metodologicamente rigorosi che permettano di quantificare l'effettivo beneficio delle misure di prevenzione odontoiatriche, in relazione al rischio di eventi avversi associati alla dose cumulata di BF ed in assenza di dati definitivi di sicurezza sul lungo periodo, il gruppo di lavoro concorda sull'opportunità di effettuare visite odontoiatriche preventive, e soprattutto ritiene necessaria sia una attenta rivalutazione dei pazienti dopo 12 mesi di trattamento sia l'esecuzione di periodici controlli odontoiatrici, affinché sia possibile una diagnosi tempestiva di eventuali problemi odontoiatrici e l'adozione dei necessari trattamenti.

Le fratture femorali atipiche sono un raro evento associato all'uso dei BF; i medici che prescrivono questi medicinali per la prevenzione o il trattamento dell'osteoporosi devono periodicamente riconsiderare la necessità di continuare la terapia, soprattutto dopo cinque anni o più di utilizzo.

Raccomandazioni relative alla SICUREZZA d'uso di bifosfonati (BF)

N°	RACCOMANDAZIONE	LE e grado
NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA	I pazienti devono essere adeguatamente informati dei possibili benefici ed eventi 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 BF.	N.A.
1	Al fine di ridurre la tossicità gastrointestinale da BF orali si raccomanda di ricordare al paziente: - di attenersi strettamente alle dosi indicate - di assumere il farmaco con 200 dl di acqua, a stomaco vuoto - di rimanere in posizione eretta per il tempo indicato (circa 1 ora per il clodronato e 30 minuti per l'ibandronato) - di aspettare un adeguato intervallo di tempo prima di assumere cibo.	V-VI B
2	Nei pazienti con funzionalità renale nella norma la somministrazione di zoledronato I.V. non deve superare la dose di 4 mg, infusi in almeno 15-30 minuti.	I A
3	La valutazione dei livelli sierici di creatinina e della stima del filtrato glomerulare (GFR calcolato) sono raccomandate prima di ogni somministrazione di aminobifosfonati per via endovenosa. La dose, la velocità di infusione e la frequenza di infusione devono essere eventualmente ridotte in relazione ai valori osservati, o in alternativa può essere proposto un altro tipo di BF.	IV A

4	In pazienti con grave insufficienza renale (creatinina > 3 mg/dl o clearance creatinina < 30 ml/min) si raccomanda di non utilizzare pamidronato I.V. o zoledronato I.V.*	I E
5	Nei pazienti che mostrano durante il trattamento con BF segni di alterazione renale non imputabili ad altre cause, il trattamento con BF dovrebbe essere sospeso ed eventualmente ripristinato solo quando il valore della creatinina sierica ritorna entro il 10% del valore basale.	VI B
6	Nei pazienti in trattamento con BF I.V. è raccomandato il monitoraggio dei livelli sierici di calcio (valori corretti per livelli di albuminemia) e la correzione dell'eventuale ipocalcemia con adeguati dosaggi di vitamina D e calcio.	VI B
7	In relazione al rischio di eventi avversi associati alla dose cumulata di BF ed in assenza di dati definitivi sulla durata ottimale della terapia e la sicurezza sul lungo periodo, il gruppo di lavoro ritiene che sia necessaria una rivalutazione del paziente dopo i primi 12 mesi dall'inizio del trattamento ed in occasione delle visite di follow-up.	III A
8	Sebbene l'effettivo beneficio delle misure di prevenzione odontoiatrica non sia quantificabile, il gruppo di lavoro concorda sulla opportunità che i pazienti oncologici che ancora non hanno iniziato il trattamento con BF effettuino una visita preventiva odontoiatrica.	V-VI B
9	Nei pazienti in trattamento con BF, il gruppo di lavoro ritiene raccomandabile l'esecuzione di periodici controlli odontoiatrici affinché sia possibile una diagnosi tempestiva di eventuali problemi odontoiatrici e l'adozione tempestiva dei necessari trattamenti.	VI A
10	Nei pazienti con diagnosi di ONJ si raccomanda una attenta rivalutazione della utilità e dei rischi derivanti dalla prosecuzione o dalla sospensione del trattamento con BF.	IV-VI A
NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA	Il gruppo di lavoro ritiene appropriato che le visite odontoiatriche (preventive e periodiche) dei pazienti oncologici in trattamento con BF avvengano a carico del SSN e presso centri con adeguata competenza.	N.A.

* Questa raccomandazione non necessariamente si applica ai pazienti con grave ipercalcemia maligna

3. UTILIZZO DI BIFOSFONATI IN PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI

3.1 CARCINOMA DELLA MAMMELLA

I BF dovrebbero essere utilizzati per ridurre il dolore, ridurre la probabilità di eventi scheletrici (nuove metastasi ossee, fratture patologiche, compressione spinale, terapia radiante o chirurgia all'osso), migliorare la qualità di vita o migliorare la sopravvivenza nelle donne con carcinoma della mammella e metastasi ossee?

I BF non hanno un impatto sulla sopravvivenza globale delle pazienti con carcinoma mammario metastatico.

Dalla metanalisi di 9 studi, si osserva che i BF (per Os o I.V.) nelle pazienti con carcinoma della mammella e metastasi ossee riducono il rischio assoluto di eventi scheletrici (esclusa l'ipercalcemia) dal 57,7% al 48,6% (RR=0,85, IC95% 0,77-0,94). In queste pazienti alcuni BF sono in grado di ridurre il dolore e migliorare la qualità di vita.

L'evidenza disponibile non permette di arrivare a conclusioni definitive circa la superiorità di un tipo di bifosfonato rispetto ad un altro.

Il timing e la durata di trattamento ottimale non sono noti; la maggior parte dei RCT sull'efficacia dei BF in queste pazienti ha avuto durate di trattamento inferiori ai 24 mesi, ed un elevato numero di dropout.

Non esistono robuste valutazioni di costo-efficacia nel contesto italiano.

La stima del rischio di eventi avversi, in particolare di quelli sul lungo periodo, è difficoltosa, a causa dello scarso dettaglio nel loro reporting, della eterogeneità con cui l'informazione sugli eventi avversi era stata raccolta (in particolare per quanto riguarda gli effetti avversi renali e dell'ONJ) e della eterogeneità delle casistiche in studio.

I risultati di un recente RCT su oltre 1.000 pazienti con Ca mammario metastatico trattate con zoledronato (4 mg I.V. ogni 4 settimane, o aggiustato per clearance creatinina basale) o denosumab riporta una incidenza grezza di ONJ confermata rispettivamente dell'1,4% e 2% a 17 mesi di mediana di trattamento.

Nello stesso studio, la frequenza di eventi avversi di grado 3 o superiori potenzialmente associati a tossicità renale era del 2,2% e 0,4% nel braccio in trattamento con zoledronato e denosumab, mentre la comparsa di eventi avversi che ha portato all'interruzione del trattamento è stata del 12,3% e 9,6% rispettivamente.

I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre la probabilità di metastasi ossee o migliorare la sopravvivenza nelle donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o con metastasi extrascheletriche?

Dalla metanalisi di tre studi condotti in pazienti con queste caratteristiche emerge che i BF non hanno un impatto sulla sopravvivenza globale delle pazienti con carcinoma mammario localmente avanzato o con metastasi extra-scheletriche, né sulla proporzione di pazienti che sviluppano nuove metastasi ossee.

I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati come terapia adiuvante per ridurre il rischio di metastasi ossee o per migliorare la sopravvivenza nelle donne con early breast cancer?

Le evidenze attualmente disponibili non permettono di raccomandare l'utilizzo routinario dei BF in un setting adiuvante nelle donne con early breast cancer, ed indicano la necessità di attendere i risultati di diversi trials clinici di grandi dimensioni attualmente in corso.

Raccomandazioni relative all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con CA MAMMELLA

N°	RACCOMANDAZIONE	LE e grado
11	Alle donne con tumore della mammella che hanno metastasi ossee dovrebbe essere offerto un trattamento con BF (I.V., os) in aggiunta alle altre terapie sistemiche in corso.	I B
12	Il gruppo di lavoro ritiene che per le donne con tumore della mammella che hanno metastasi ossee la scelta del tipo di BF deve prendere in considerazione le preferenze della paziente, il rischio di eventi avversi ed i costi.	II-VI B
13	In assenza di evidenze sulla durata ottimale di trattamento con BF, e tenuto conto delle durate dei trial disponibili, il gruppo di lavoro ritiene che le donne con tumore della mammella con metastasi ossee in trattamento con BF debbano essere rivalutate dopo i primi 12 mesi, e che la durata di trattamento con BF I.V. non debba superare i 2 anni.	VI B
14	L'uso dei BF non è raccomandato per la prevenzione delle metastasi ossee o per migliorare la sopravvivenza in donne con tumore della mammella localmente avanzato o con metastasi non-scheletriche.	I E
15	L'uso dei BF non è attualmente raccomandato come terapia adiuvante per prevenire lo sviluppo di metastasi o per migliorare la sopravvivenza in donne con tumore della mammella early-stage*.	I E
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 secondaria a trattamenti farmacologici deve basarsi sulle raccomandazioni di specifiche linee guida validate e deve prendere in considerazione il rischio di possibili eventi avversi e le preferenze della paziente.	N.A.

* Sono in corso studi di grandi dimensioni che potrebbero modificare questa raccomandazione

3.2 CARCINOMA DELLA PROSTATA

I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre il dolore, ridurre il rischio di eventi scheletrici, migliorare la qualità di vita, migliorare la sopravvivenza globale in uomini con carcinoma della prostata ormono-refrattario e metastasi ossee?

Gli studi che hanno valutato l'efficacia dei BF in questi pazienti sono scarsi e più spesso avevano incluso un numero limitato di pazienti. L'evidenza disponibile è dunque limitata.

I BF non hanno dimostrato un impatto sulla sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma della prostata metastatico e ormono-refrattario.

Dalla RS di 3 studi emerge un modesto beneficio nella riduzione del rischio di eventi scheletrici nei pazienti trattati con BF (OR= 0,79, IC95% 0,62–1,00, p= 0,05; differenza assoluta del rischio del 5,2%). Nello studio che utilizzava l'acido zoledronico si osservava una riduzione assoluta del rischio di eventi scheletrici dell'8% (dal 44% al 36%) a favore del bifosfonato a 15 mesi (NNT di 12 per prevenire un evento scheletrico).

La stessa RS evidenzia una maggiore efficacia (non statisticamente significativa) dei bifosfonati rispetto al placebo riguardo la riduzione del dolore (OR 1,54, IC95% 0,97–2,44]) ma non mostra una variazione nel consumo di analgesici. Per quanto riguarda la qualità di vita, i due studi inclusi nella metanalisi non riscontrano differenze tra il braccio bifosfonato e quello placebo.

Il timing e la durata di trattamento ottimale non sono noti; la maggior parte dei RCT sull'efficacia dei BF in questi pazienti ha avuto durate di trattamento inferiori ai 15 mesi, ed un elevato numero di dropout.

La stima del rischio di eventi avversi, in particolare di quelli sul lungo periodo, è difficoltosa, a causa dello scarso dettaglio nel loro reporting, della eterogeneità con cui l'informazione sugli eventi avversi era stata raccolta (in particolare per quanto riguarda gli effetti avversi renali e dell'ONJ) e della eterogeneità delle casistiche in studio.

I risultati di un recente RCT su oltre 1.900 pazienti con Ca della prostata metastatico e ormonoresistente trattati con zoledronato (4 mg i.v. ogni 4 settimane, o aggiustato per clearance creatinina basale) o denosumab riporta una incidenza grezza di ONJ confermata rispettivamente dell'1% e del 2% a circa 11 mesi di mediana di trattamento. Nello stesso studio, la comparsa di eventi avversi che ha portato all'interruzione del trattamento è stata del 15% e 17% rispettivamente.

I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre il rischio di metastasi ossee o per aumentare la sopravvivenza globale in uomini con carcinoma della prostata localmente avanzato?

Non vi sono studi che evidenziano un beneficio sulla progressione scheletrica di malattia o sulla sopravvivenza globale dell'utilizzo di BF in pazienti con carcinoma della prostata localmente avanzato non metastatico.

Raccomandazioni relative all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con CA PROSTATA

N°	RACCOMANDAZIONE	LE e grado
16	I BF (in particolare zoledronato) possono essere utilizzati per prevenire l'insorgenza di complicanze scheletriche nei pazienti con tumore della prostata ormonorefrattario e con metastasi ossee a rischio di sviluppare complicanze, dopo valutazione del rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente.	I C
17	I BF possono essere utilizzati nei pazienti con tumore della prostata ormonorefrattario e con metastasi ossee per il trattamento del dolore osseo, in associazione ad altri trattamenti (analgesici o radioterapia palliativa).	I B
18	In assenza di evidenze sulla durata ottimale di trattamento con BF, e tenuto conto delle durate dei trial disponibili, il gruppo di lavoro ritiene che gli uomini con tumore della prostata ormonorefrattario con metastasi ossee in trattamento con BF debbano essere rivalutati dopo i primi 12 mesi, e che la durata di trattamento con BF I.V. non debba superare i 2 anni.	VI B
19	Non è raccomandato l'uso dei BF per ridurre il rischio di metastasi ossee o per migliorare la sopravvivenza globale in uomini con carcinoma della prostata localmente avanzato.	II E
NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA	In uomini sottoposti a deprivazione androgenica per il trattamento del carcinoma della prostata è opportuna una valutazione individuale del rischio di fratture osteoporotiche. L'adozione di un eventuale trattamento dell'osteoporosi secondaria a trattamenti farmacologici deve avvenire in accordo alle raccomandazioni di linee guida validate, tenendo in considerazione i possibili eventi avversi e le preferenze del paziente.	N.A.

3.3 ALTRI TUMORI SOLIDI METASTATICI DIVERSI DA MAMMELLA O PROSTATA

I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre il dolore, ridurre il rischio di eventi scheletrici, migliorare la qualità di vita, migliorare la sopravvivenza globale in pazienti con metastasi ossee da tumori primitivi diversi da mammella e prostata?

Non sono state reperite RS relative all'efficacia dei BF esclusivamente nel trattamento di pazienti con metastasi da tumori solidi diversi da mammella e prostata o con mieloma multiplo.

Nel periodo 2000-2011 sono stati recuperati solo tre RCT condotti in pazienti con metastasi da tumori solidi diversi da mammella e prostata o con mieloma multiplo.

Nessuno dei due studi che utilizzavano zoledronato evidenziava un beneficio negli end-point primari considerati. Uno studio randomizzato di piccole dimensioni fornisce dati preliminari favorevoli all'uso dell'ibandronato.

Raccomandazioni relative all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con METASTASI OSSEE da carcinomi diversi da mammella o prostata o con mieloma multiplo

N°	RACCOMANDAZIONE	LE e grado
20	L'uso di BF in pazienti con metastasi ossee da tumori primitivi diversi da mammella e prostata non è raccomandato di routine, ma può essere considerato nel singolo caso, dopo valutazione approfondita del danno osseo a rischio di complicanze e dell'aspettativa di vita.	II C

4. UTILIZZO DI BIFOSFONATI IN PAZIENTI CON MIELOMA MULTIPLO (MM)

I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per ridurre il rischio di complicanze scheletriche, aumentare la sopravvivenza, migliorare la qualità di vita, ridurre il dolore osseo in pazienti con mieloma multiplo e lesioni ossee litiche?

Sulla base dei risultati di una recente revisione sistematica Cochrane che ha incluso 17 RCT si evince come i BF nei pazienti con MM siano efficaci nella prevenzione delle fratture vertebrali e degli eventi scheletrici, e nel miglioramento del dolore. Gli autori di una Revisione Sistematica hanno stimato che sia necessario trattare da 8 a 20 pazienti per prevenire una o più fratture vertebrali in un paziente, e da 6 a 15 pazienti per prevenire uno o più eventi scheletrici in un paziente. Tutte le LG consultate raccomandano l'uso di BF in questi pazienti.

L'evidenza disponibile non permette di arrivare a conclusioni definitive circa la superiorità di un tipo di bifosfonato rispetto ad un altro.

Il timing e la durata di trattamento ottimale non sono noti; la maggior parte dei RCT sull'efficacia dei BF in questi pazienti ha avuto durate di trattamento inferiori ai 24 mesi, ed un elevato numero di dropout.

La stima del rischio di eventi avversi, in particolare di quelli sul lungo periodo, è difficoltosa, a causa dello scarso dettaglio nel loro reporting, della eterogeneità con cui l'informazione sugli eventi avversi era stata raccolta (in particolare per quanto riguarda gli effetti avversi renali e dell'ONJ) e della eterogeneità delle casistiche in studio.

Dai risultati di un recente RCT è desumibile un'incidenza dell'1,2% per un trattamento con zoledronato (4 mg ogni 3-4 settimane) della durata di 12 mesi in pazienti con mieloma asintomatico non in trattamento per la patologia.

Il potenziale impatto dei BF per via endovenosa sulla funzionalità renale deve essere attentamente valutato nei pazienti affetti da MM, in quanto a maggior rischio di preesistenti patologie croniche renali. In questi pazienti l'uso dei BF deve avvenire in accordo alle raccomandazioni fornite in questa LG (capitolo 2) e alle istruzioni di aggiustamento del dosaggio previsto dalle schede tecniche dei prodotti.

I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per prevenire la progressione di malattia, ridurre il rischio di complicanze scheletriche, aumentare sopravvivenza, migliorare qualità di vita, ridurre il dolore osseo in pazienti con mieloma multiplo sintomatico con osteopenia/osteoporosi senza lesioni ossee litiche?

I pazienti con queste caratteristiche sono stati inclusi in alcuni dei RCT esaminati nelle RS analizzate, tuttavia essi non rappresentavano la popolazione su cui si focalizzava il trial. Le LG consultate ritengono "ragionevole" l'inizio di bifosfonati in questi pazienti.

I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per prevenire la progressione di malattia in pazienti con mieloma multiplo asintomatico (smoldering o inactive mieloma) o con plasmocitoma osseo solitario?

Due RCT condotti in questi pazienti non evidenziano benefici dei BF (pamidronato e zoledronato) in questi pazienti nella progressione di malattia e nel tempo alla progressione. Le LG consultate non raccomandano l'uso di BF in questi pazienti.

I bifosfonati dovrebbero essere utilizzati per prevenire la progressione di malattia in pazienti con Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto (MGUS)?

Non vi sono studi che abbiano specificamente valutato l'efficacia dei BF in pazienti con MGUS. Le LG consultate non raccomandano l'uso di BF in questi pazienti, o non hanno preso in considerazione l'argomento.

Raccomandazioni relative all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con MIELOMA MULTIPLIO

N°	RACCOMANDAZIONE	LE e grado
21	In pazienti con mieloma multiplo e lesioni osteolitiche è raccomandato l'utilizzo di BF (clodronato orale, pamidronato I.V., zoledronato I.V.) per la riduzione del rischio di complicanze scheletriche vertebrali e del dolore osseo.	I A
NOTA DI BUONA PRATICA CLINICA	In pazienti con mieloma multiplo e lesioni osteolitiche il controllo del dolore osseo deve prevedere l'uso di analgesici in accordo alle raccomandazioni OMS, eventualmente associati ai BF.	N.A.
22	Il gruppo di lavoro ritiene che nei pazienti con mieloma multiplo e lesioni osteolitiche la scelta del tipo di BF debba prendere in considerazione le preferenze del paziente, il rischio di eventi avversi ed i costi.	II - VI B
23	In assenza di evidenze sulla durata ottimale di trattamento con BF, e tenuto conto delle durate dei trial disponibili, il gruppo di lavoro ritiene che i pazienti con mieloma multiplo sintomatico in trattamento con BF debbano essere rivalutati dopo i primi 12 mesi, e che la durata di trattamento con BF I.V. non debba superare i 2 anni.	VI B
24	In pazienti con mieloma multiplo sintomatico con osteopenia/osteoporosi senza lesioni ossee litiche è ragionevole l'utilizzo di BF qualora l'osteopenia/osteoporosi siano considerate manifestazioni del danno osseo secondario al mieloma stesso. La scelta del tipo di BF deve prendere in considerazione le preferenze del paziente, il rischio di eventi avversi ed i costi.	II-VI C
25	In pazienti con mieloma multiplo asintomatico (smoldering o inactive mieloma) o con plasmocitoma osseo solitario l'uso dei BF non è raccomandato.	I E
26	In pazienti con Gammopatia Monoclonale di Significato Incerto (MGUS) l'uso dei BF non è raccomandato.	VI E

5. UTILIZZO DI BIFOSFONATI PER IL TRATTAMENTO DELLA IPERCALCEMIA MALIGNA

I bifosfonati sono in grado di normalizzare i livelli elevati di calcio circolante in più del 70% dei pazienti e rappresentano pertanto i farmaci di riferimento per il controllo di questa sindrome metabolica.

Gli studi randomizzati pubblicati evidenziano una correlazione dose/effetto per ciascun bifosfonato ed una maggiore efficacia dei bifosfonati più potenti rispetto a bifosfonati di potenza inferiore.

Poiché i bifosfonati non hanno dimostrato alcun vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti ipercalcemici, il loro impiego nell'ipercalcemia lieve e asintomatica (< 3 mmol/L) deve essere valutato caso per caso.

Raccomandazioni relative all'uso di bifosfonati (BF) in pazienti con MIELOMA MULTIPLA

N°	RACCOMANDAZIONE	LE e grado
27	L'utilizzo dei BF è raccomandato nei casi di ipercalcemia acuta e/o sintomatica da moderata a grave, in associazione alla terapia idratante.	I A

6. VERSIONE ESTESA E BIBLIOGRAFIA

Questo documento e la versione estesa della Linea Guida in formato pdf sono disponibili sul sito Internet della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta all'indirizzo:

http://www.reteoncologica.it/index.php?option_content&view=article&id=122&itemid=70 e sul sito del CPO-Piemonte all'indirizzo: <http://www.cpo.it/pubblicazioni/show/raccomandazioni-uso-bifosfonati>.

La bibliografia è consultabile al fondo della versione estesa della Linea Guida.

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

Progetto grafico e revisione editoriale: Marisa Fiordalise (CPO-Piemonte)

Impaginazione e stampa: S.G.I Torino www.sgi.to.it

Finito di stampare: 2012

