



**TRATTAMENTO PERSONALIZZATO (TAILORED)
CON FARMACI ANTIRIASSORBITIVI (BIFOSFONATI, DENOSUMAB)
NEI PAZIENTI CON METASTASI OSSEE DA TUMORI SOLIDI
LINEE GENERALI**

Gruppo di Studio Medicina Oncologica e Follow up

Coordinatori: Irene Alabiso, Gianmauro Numico, Elisa Sperti

A cura del sottogruppo:

"Osteoncologia"

Vittorio Fusco - Referente, Marilena Bellò, Serena Bocini, Enrica Chiappe,
Davide Ottaviani, Carla Maria Sculli

Documento approvato dai Coordinatori del Gruppo di Studio

Versione Numero 1 , Data 18.12.2020

Quesito relativo alla raccomandazione¹

Secondo la metodologia PICO (vedi note finali):

Nei pazienti con metastasi ossee da tumori solidi, il trattamento con anti-rassorbitivi (bifosfonati o denosumab) è suscettibile di impiego personalizzato (per scelta del farmaco e durata del trattamento) sulla base del tipo di malattia, del rischio di effetti collaterali, della compliance del paziente, in alternativa a terapia “one-fit-for-all” (zoledronato o denosumab mensile, a tempo indefinito) al fine di: ridurre l’impegno per il paziente e per la struttura oncologica; ridurre i costi economici; ridurre il rischio di effetti collaterali a medio-lungo termine (es. ONJ)?

Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o internazionali sul tema²

Le LG AIOM 2019 “Metastasi Ossee”¹ così come le recenti ESMO Clinical Practice Guidelines 2020² e altre raccomandazioni (ASCO-Cancer Care Ontario)³⁻⁴ indicano varie possibilità di trattamento medico per le metastasi ossee da tumori solidi, senza indicazioni assolute, con preferenza per trattamento prolungato (indefinito) con zoledronato o denosumab mensile.

Tuttavia molte indicazioni sono basate su bassi livelli di evidenza e sono raccomandazioni deboli, per vari motivi.

- Gli studi registrativi e comparativi presentano diverse criticità metodologiche (breve durata; endpoint variabili; studi di superiorità / non inferiorità; assenza di follow-up a lungo termine, specie per analisi di effetti collaterali tardivi).
- Non esistono studi comparativi chiarificatori sulla durata ottimale pre-definita (annuale, biennale, indefinita).
- Gli studi di confronto tra somministrazione trimestrale e mensile sono riferiti al solo zoledronato.
- Il rischio di effetti collaterali è sensibilmente diverso tra i diversi trattamenti⁵⁻⁶.
- L’impegno per il paziente (in termini di accesso alle strutture oncologiche) è diverso tra somministrazione “mensile” (ogni 4 settimane) versus “trimestrale” (ogni 12 settimane) versus continuo con somministrazione orale (ibandronato, che richiede comunque attiva sorveglianza medica).
- Il costo dei singoli farmaci è molto variabile (in Piemonte: da meno di 2 euro a più di 200 euro, per 4 settimane di terapia).
- L’impegno (costo) per la struttura oncologica (specie in termini di impegno infermieristico e impegno di posto/poltrona per la somministrazione) è diversa tra i diversi farmaci (infusione endovenosa, di 2

ore o 15-30 minuti, versus iniezione sottocutanea versus consegna di farmaco per somministrazione orale a domicilio)

L'analisi dettagliata per i singoli farmaci (e schedule di terapia) è riportata in allegato 1 al termine del documento.

Riportiamo qui una tabella riassuntiva con l'analisi effettuata sulle principali opzioni terapeutiche, valide per la maggior parte dei tumori solidi (e per il mieloma multiplo).

	Pamidronato 90 mg mensile	Zoledronato 4 mg mensile	Zoledronato 4 mg trimestrale	Denosumab 120 mg mensile
Minor costo	++++	++	+++	+
Logistica favorevole	+	++	+++	++++
Minore ONJ	++++	++	+++	+
Minore nefrotossicità	+++	+	++	++++
Minore ipocalcemia	++	+++	++++	+

Statement di consenso del Gruppo di Studio ³

I TRATTAMENTI con FARMACI ANTIRIASSORBITIVI per METASTASI OSSEE DA TUMORI SOLIDI possono essere INDIVIDUALIZZATI sulla base di diversi parametri :

1. **Dati noti di attività** (riduzione / ritardo di SRE)
2. **Durata del trattamento riportata negli studi** (annuale vs biennale vs indefinita)
3. **Impegno per la struttura oncologica** (mensile vs trimestrale; endovena versus sottocute versus orale)
4. **Costo economico del farmaco** (pamidronato vs zoledronato vs ibandronato vs denosumab)
5. **Impegno per il / la paziente** (numero di prelievi e accessi alle strutture ospedaliere)
6. **Rischio di effetti collaterali a medio e lungo termine** (principalmente: nefrotossicità, ONJ)

Si confermano le indicazioni delle principali LG e Raccomandazioni di **iniziare il trattamento con farmaci antiriassorbitivi il più presto possibile, alla diagnosi di metastasi ossee** (indipendentemente dal burden e dalla sintomaticità), *previo controllo odontoiatrico pre-terapia* (secondo le Raccomandazioni italiane

SIPMO-SICMF, approvate dalle principali Società Scientifiche italiane)⁷.

Sulla base di questi parametri , il Gruppo di Studio consiglia IN LINEA GENERALE queste opzioni di trattamento individualizzato:

- 1. Trattamento con denosumab o zoledronato mensile, per almeno 12 mesi, in caso di malattia aggressiva e/o sintomatica, e/o in caso di dolore o alto rischio di frattura (definito da valutazione specialistica o – ove possibile - multidisciplinare). In caso di ottima risposta ai trattamenti medici, si potranno valutare altri 12 mesi con lo stesso trattamento o shift a zoledronato trimestrale.**
- 2. Trattamento con zoledronato per 12 mesi e poi trimestrale per altri 12 mesi, in caso di malattia ossea indolente, oligometastatica e/o basso rischio di frattura a breve termine (definito da valutazione specialistica o – ove possibile - multidisciplinare). Valutare ripresa del trattamento in caso di progressione clinica o sintomatica, oltre che in caso di SRE (Skeletal Related Event).**
- 3. Trattamento con denosumab mensile in caso di insufficienza renale, per 12-24 mesi.**
- 4. Trattamento con zoledronato trimestrale “upfront” in caso di paziente anziano fragile, in assenza di dolore e assenza di alto rischio di frattura a breve termine (definito da valutazione specialistica o – ove possibile - multidisciplinare).**

Documenti più particolareggiati, e riferiti alle pazienti con carcinoma mammario metastatico e ai pazienti con carcinoma prostatico metastatico ormono-refrattario, saranno oggetto di raccomandazioni separate, che saranno proposte ai GdS di patologia.

Motivazioni ed eventuali commenti sul rapporto tossicità/beneficio⁴

Lo scopo di queste indicazioni di trattamento è ridurre (ove possibile) :

- il numero di accessi alla struttura oncologica da parte del paziente ;
- i costi per la struttura e per il SSN (sia in termini di lavoro che di costo dei farmaci) ;
- il rischio di effetti indesiderati a medio-lungo termine (insufficienza renale; ONJ)

senza ridurre i potenziali vantaggi derivanti dal trattamento.

NOTA BENE : vi sono alert su un effetto “rebound” alla sospensione di denosumab (incremento dei markers di turnover osseo), ma non vi sono dati conclusivi. Precauzionalmente è consigliato trattamento con zoledronato (mensile o trimestrale) in caso di sospensione di denosumab.

Bibliografia essenziale⁵

1. LG AIOM 2019 “Trattamento delle metastasi ossee”. <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-trattamento-delle-metastasi-ossee-2019/>
2. Coleman R, Hadji P, Body JJ, Santini D, Chow E, Terpos E, Oudard S, Bruland Ø, Flamen P, Kurth A, Van Poznak C, Aapro M, Jordan K; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. [Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines](#). Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1650-1663. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.019. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32801018
3. Van Poznak C, Somerfield MR, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Clemons MJ, Dhesy-Thind SK, Dillmon MS, Eisen A, Frank ES, Jagsi R, Jimenez R, Theriault RL, Vandenberg TA, Yee GC, Moy B. [Role of Bone-Modifying Agents in Metastatic Breast Cancer: An American Society of Clinical Oncology-Cancer Care Ontario Focused Guideline Update Summary](#). J Clin Oncol. 2017 Dec 10;35(35):3978-3986. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4614. Epub 2017 Oct 16. PMID: 29035643
4. Saylor PJ, Rumble RB, Michalski JM. [Bone Health and Bone-Targeted Therapies for Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement Summary of a Cancer Care Ontario Guideline](#). JCO Oncol Pract. 2020 Jul;16(7):389-393. doi: 10.1200/JOP.19.00778. Epub 2020 Feb 19. PMID: 32074010
5. Leng S, Lentzsch S. [Bone-Modifying Agents: Complicated to Use](#). J Oncol Pract. 2018 Aug;14(8):469-470. doi: 10.1200/JOP.18.00444. PMID: 30096274
6. Campagnaro E, Reimers MA, Qin A, Alva AS, Schneider BJ, Van Poznak CH. [Use of Bone-Modifying Agents in Myeloma and Bone Metastases: How Recent Dosing Interval Studies Have Affected Our Practice](#). J Oncol Pract. 2018 Aug;14(8):457-464. doi: 10.1200/JOP.18.00236. PMID: 30096277
7. Campisi G, Fusco V, Bedogni A. Raccomandazioni sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione. 2020. <https://www.sipmo.it/versione-2-0-delle-raccomandazioni-clinico-terapeutiche-sullosteonecrosi-delle-ossa-mascellari-onj-farmaco-relata-e-sua-prevenzione/>

Allegato 1 – Criteri di valutazione adottati.

1. **COSTO DEL FARMACO.** Il costo dei singoli farmaci è molto variabile (in Piemonte: da meno di 2 euro a 150 euro, per 4 settimane di terapia).

Opzione terapeutica	Costo del farmaco (per “mese”)	Note
Pamidronato ev	f 60mg = € 8,50. → se dose 90 mg = € 12,75	
Acido Zoledronico ev	4mg fiale € 1,689	
Acido Ibandronico ev	6mg Bondronat fl. € 103,5	Solo per ca rcinoma mammario
Acido Ibandronico os	50mg Bondronat 28 cpr. € 219,24	Solo per ca rcinoma mammario
Denosumab	Xgeva 120mg € 153,97	

2. **IMPEGNO DELLA STRUTTURA.** L'impegno (costo) per la struttura oncologica va considerato per :
- prelievo (creatininemia e calcemia, per tutti i farmaci);
 - impegno della farmacia (preparazione flaconi per infusione di pamidronato, zoledronato, ibandronato ev; sola distribuzione per denosumab sc e ibandronato cp) ;
 - impegno infermieristico (infusione endovena di pamidronato, ibandronato, zoledronato; solo iniezione sc per denosumab);
 - impegno di posto/poltrona per la somministrazione endovena (diversa tra i diversi farmaci: infusione endovenosa di 2 ore per pamidronato, o 15-30 minuti per zoledronato e ibandronato; nessuna per denosumab sc e ibandronato os).
3. **IMPEGNO DEL PAZIENTE / COMPLIANCE.** L'impegno per il paziente (in termini di accesso alle strutture oncologiche) è chiaramente diverso tra somministrazione “mensile” endovena o sottocute (denosumab, ibandronato e zoledronato ogni 4 settimane) versus “trimestrale” endovena (zoledronato ogni 12 settimane) versus somministrazione orale (ibandronato, che richiede comunque attiva sorveglianza medica).

4. **TOSSICITA' RENALE.** Pamidronato e zoledronato sono associati a rischio di insufficienza renale acuta. Pertanto nei pazienti con insufficienza renale già presente è necessario ridurre le dosi di zoledronato e prolungare l'infusione di pamidronato; in questi casi è da preferire il denosumab.
5. **IPOCALCEMIA.** Più frequente con denosumab che con zoledronato (e in particolare nei pazienti trattati con denosumab che presentano insufficienza renale).
6. **OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ).** I dati degli studi di confronto, parte delle metanalisi e soprattutto i dati osservazionali “real life” mostrano che il rischio è maggiore nei pazienti trattati con denosumab (specie se somministrato per tempi prolungati), zoledronato (idem) o sottoposti a shift da zoledronato a denosumab , rispetto ai pazienti trattati con pamidronato. Sembrerebbero fondamentali la durata del trattamento, la dose cumulativa di farmaco somministrato e il tempo di osservazione. La somministrazione trimestrale di zoledronato sembra ridurre l'incidenza di ONJ rispetto alla somministrazione mensile.
7. **DURATA OTTIMALE (PRE-DEFINITA) DEL TRATTAMENTO .** Non esistono studi comparativi chiarificatori sulla durata ottimale pre-definita (annuale, biennale, indefinita). La maggior parte degli studi registrativi era basata su dati di pazienti in trattamento mediano (on study time) tra uno e due anni. Nonostante l'assenza di studi specifici di controllo, molte linee guida consigliano terapia “indefinita” (fino a decadimento delle condizioni generali del paziente) o arbitrariamente trattamenti per due anni (seguiti da “tailoring” della terapia, a discrezione del curante).
8. **TIMING DELLA SOMMINISTRAZIONE (MENSILE VERSUS TRIMESTRALE).** Gli studi di confronto tra somministrazione trimestrale e mensile, riferiti finora al solo zoledronato, hanno posto in luce possibili vantaggi (seppure con alcune criticità) della somministrazione trimestrale di zoledronato (dopo un periodo iniziale di 3-6-12 mesi di somministrazione mensile; oppure “upfront”, già dall'inizio della terapia) e questa pratica sta rapidamente prendendo quota tra i clinici (almeno negli USA) .
9. **ALTRI EFFETTI COLLATERALI.** Meno importanti nella scelta del farmaco : i sintomi (febbre, dolori diffusi) da reazione di fase acuta (più frequenti con pamidronato e zoledronato); le fratture atipiche, specie femorali (rare, osservate sia dopo zoledronato che denosumab); gli effetti collaterali oculari.



Ulteriore bibliografia per allegato 1.

1. Amadori D, et al. Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* Volume 14, Issue 7, June 2013, Pages 663-670
2. Stopeck AT, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: A randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 28:5132-5139, 2010
3. Stopeck A, et al., Safety of long-term denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. *Support Care Cancer*. 2016 Jan;24(1):447-55
4. Hortobagyi G et al , Continued Treatment Effect of Zoledronic Acid Dosing Every 12 vs 4 Weeks in Women With Breast Cancer Metastatic to Bone: The OPTIMIZE-2 Randomized Clinical Trial . *JAMA Oncol*. 2017 Jul 1;3(7):906-912. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.6316. (PREVIOUS: Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: Results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9500^)
5. Himmelstein AI , et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients with Bone Metastases: A Randomized Clinical trial. *JAMA*. 2017 Jan 3;317(1):48-58. doi: 10.1001/jama.2016.19425. (PREVIOUS : CALGB 70604 (Alliance): A randomized phase III study of standard dosing vs. longer interval dosing of zoledronic acid in metastatic cancer. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9501)
6. Loysen T, et al . 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]
7. Hussain A. et al . The evolution and understanding of skeletal complication endpoints in clinical trials of tumors with metastasis to the bone. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019 Jul;139:108-116. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.04.020. Epub 2019 Apr 30.



8. Shapiro CL, Moriarty JP et al . Cost-Effectiveness Analysis of Monthly Zoledronic Acid, Zoledronic Acid Every 3 Months, and Monthly Denosumab in Women With Breast Cancer and Skeletal Metastases: CALGB 70604 (Alliance). J Clin Oncol. 2017 Dec 10;35(35):3949-3955. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7437. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29023215



Note metodologiche

- 1) La formulazione del quesito sul quale sarà espresso il consenso del Gruppo di Studio dovrebbe seguire la strutturazione P.I.C.O.* e cioè:
P; Paziente o popolazione: “descrizione della popolazione oggetto dell’intervento su cui si esprime la raccomandazione”
I; Intervento: “Quale intervento principale va considerato?”
C; Confronto: “Qual è l’alternativa principale da confrontare con l’intervento?”
O; Outcome: “Cosa si può sperare di ottenere?”, oppure “Su cosa incide realmente questo intervento?”

Esempio “**Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, ecc.*).....**il trattamento con** (*descrivere l’intervento terapeutico oggetto del quesito*).....**è suscettibile di impiego in alternativa a.....** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all’intervento in esame*) **al fine di** (*descrivere cosa si può sperare di ottenere o su cosa incide realmente*)?”

- 2) Inserire in questo spazio il riferimento alle linee guida “evidence-based” che il Gruppo di Studio intende eventualmente adottare come “frame” o cornice relativamente al quesito che intende affrontare.
- 3) Lo “Statement di consenso del Gruppo di Studio” deve esprimere in modo chiaro e sintetico la risposta del gruppo di studio al quesito che è stato affrontato.
- 4) In questa sezione devono essere spiegate chiaramente e sinteticamente le evidenze scientifiche ma anche gli aspetti logistici ed organizzativi che hanno portato allo “Statement di Consenso” nella specifica realtà e modello organizzativo della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d’Aosta.
- 5) La bibliografia deve limitarsi agli studi scientifici che, discussi dal gruppo di studio, hanno portato alla formulazione dello “Statement di Consenso”.