

ONJ: non solo da bifosfonati. Bevacizumab e altri agenti biologici

Alessandria, 5 Giugno 2010

Mauro Venegoni

Centro Regionale di Farmacovigilanza

Regione Lombardia

Alessandria Giugno 2009

- Nel corso del Convegno dello scorso anno sono state presentate le evidenze del possibile ruolo dei farmaci antiangiogenici nella patogenesi dell'ONJ
- Di questi dati sono stati informati i paesi “Rapporteurs” (Danimarca per il bevacizumab e Italia per il sunitinib)
- Nell'autunno 2009 il problema è stato portato all'attenzione del PhVWP

Le dimensioni del problema

Dati della RNFV al 4.6.10

ADR	fatali	gravi	non gravi	non definite	Totale
Ac. Zoledronico SOC M.Sch.	13	286	86	8	393
Ac. Zoledronico Osteonecrosi	5	97	35	2	139
Ac. Zoledronico Osteonecrosi ONJ	8	168	29	2	207
Bevacizumab SOC M. Sch.	0	3	14	0	17
Bevacizumab Osteonecrosi	1	1	0	0	2
Sunitinib SOC M.Sch.	0	3	14	0	17
Sunitinib Osteonecrosi	0	1	0	0	1

Italian reports of ONJ associated with concomitant administration of bisphosphonates and anti-angiogenetic drugs

PhVWP, 15 November 2009

Laura Sottosanti

Mauro Venegoni

Carmela Macchiarulo

Literature (1)

- Some reports of patients who developed osteonecrosis of the jaw (ONJ) after concomitant treatment with bisphosphonates i.v. and biological antineoplastic drugs, in particular bevacizumab (Avastin) and sunitinib (Sutent), were recently reported in literature.
- At the ASCO annual meeting, in May 2008, McArthur HL et al reported a slight higher frequency of incident ONJ, of patients treated with bisphosphonates (BP) and bevacizumab then those treated with bisphosphonates only.
- In August 2008 two cases of ONJ after treatment with bevacizumab (5 months and 3 months respectively) were published in Journal of Clinical Oncology by Estilo CH et al.

Literature (2)

- In February 2009 Aragon-Ching JB et al published on Cancer Investigation an article on an higher incidence of ONJ in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with angiogenetic agents. In patients enrolled in a phase II trial 11 of 60 (18,3%) developed ONJ after treatment with bevacizumab, docetaxel, thalidomide and prednisone. The authors do not consider bevacizumab more imputable than other drugs.
- Four cases (3 with BP and bevacizumab, 1 with BP and sunitinib) were reported by Christodoulou et al on Oncology in 2009.

Italian Pharmacovigilance Database

- In the Italian PhVig Database 10 reports of ONJ associated with concomitant administration of bisphosphonates and angiogenetic drugs (Avastin and Sutent) are present.
- In particular,
 - 4 reports of patients treated with BP and bevacizumab (two as concomitant, two as suspected drug),
 - 6 reports of patients treated with BP and sunitinib (five as concomitant, one as suspected drug).

For discussion

- We informed previously the rapporteurs of Avastin and Sutent.
- In the SPC of both the drugs, when these products are administered concomitantly with bisphosphonates, the information on possible interaction is lacking.
- there is no information on the risk of ONJ, We think that there is a (weak?) signal, which must be better evaluated; information from other MS may be very useful.
- The option to inform health professional on this possible interaction must be discussed.

Iniziano ad arrivare le risposte...

Avastin[®] (bevacizumab) and Osteonecrosis of the Jaw

Background

- Segnale identificato nella rete di Eudravigilance nel 2009
- Analisi di 39 casi dell'Azienda
 - Una associazione causale non poteva nè essere confermata nè smentita
 - In molti casi presenza di confondenti
- Novembre 2009
 - Casi identificati nella RNFV dall'Italia (sutinib e bevacizumab, in combinazione con bifosfonati)

Avastin[®] (bevacizumab)

A recombinant monoclonal antibody

➤ Approved indications

- metastatic carcinoma of the colon or rectum (in combination with fluorouracil/folinic acid/irinotecan)
- metastatic breast cancer (in combination with paclitaxel)
- unresectable advanced metastatic or recurrent non-small cell lung cancer other than predominantly squamous cell histology.

Avastin[®] (bevacizumab)

- Mechanism of action
 - Bevacizumab neutralises the biological activity of vascular endothelial growth factor (VEGF), thereby reducing the vascularisation of tumours and inhibiting tumour growth.
 - Bevacizumab binds to VEGF, thereby inhibiting the binding of VEGF to its receptors on the surface of endothelial cells.

Bisphosphonates and ONJ

Pathophysiological mechanisms

- Immunomodulation
- Infection
- Excessive reduction of bone turnover
- Bisphosphonate toxicity to soft tissue
- Direct Bisphosphonate toxicity to bone
- Impaired angiogenesis

Possibile meccanismo d'azione della ONJ

- Bevacizumab neutralises the biological activity of vascular endothelial growth factor (VEGF), thereby reducing the vascularisation of tumours and inhibiting tumour growth.
- Bevacizumab binds to VEGF, thereby inhibiting the binding of VEGF to its receptors on the surface of endothelial cells.
- Animal models document that angiogenesis is essential for bone growth and repair
- Use of bevacizumab inhibits bone healing

Conclusioni

- In Eudravigilance sono presenti un totale di 153 casi di ON/ONJ nei quali è indicato il bevacizumab come farmaco sospetto o concomitante (49% in cui è sospetto e 51% in cui è concomitante)
- Una associazione causale tra bevacizumab e ON/ONJ non può essere né confermata né respinta
- Sono attesi ulteriori dati da uno studio controllato prospettico in fase III in pazienti con Ca prostatico

Valutazione del Sunitinib (1)

- Sulla base dell'analisi effettuata :
- Non può essere esclusa una palusibilità biologica nell'associazione tra ONJ indotta da bifosfonati e sunitinib:
- Il meccanismo di azione del sunitinib può essere responsabile di un aumento del rischio di ONJ da bifosfonati, nei pazienti cotrattati con sunitinib:

Valutazione del Sunitinib (2)

- Con l'aumento dell'uso di farmaci antiangiogenici in pazienti con metastasi ossee trattati con bifosfonati, i medici e gli oncologi devono essere coscienti dell'aumentato rischio di sviluppo di ONJ
- Il fatto che in numerosi casi il trattamento con sunitinib è continuato dopo la sospensione dei bifosfonati nonostante la diagnosi di ONJ dimostra che i medici non sospettano la possibile relazione tra sunitinib e ONJ.

Una volta tanto, un circolo virtuoso.

- Le evidenze della letteratura sono servite per avviare un iter regolatorio , con l'obiettivo di meglio informare i medici (e i pazienti) sul rischio di ONJ con I farmaci anti angiogenici.
- Nel mese di Giugno sono attese le proposte delle Aziende sulle modifiche da apportare al RCP e foglietto illustrativo.
- La collaborazione tra Clinici, Ricercatori e Agenzie regolatorie peremtte di meglio difendere la salute pubblica.