



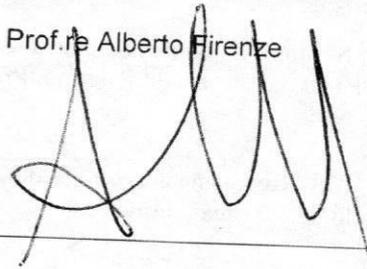
AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

DELIBERA DELLA DIRETTRICE GENERALE

Deliberazione n. **893**

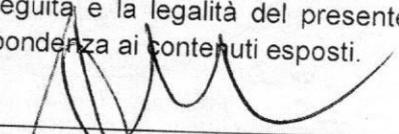
del **16/08/2024**

Oggetto: PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI

<p>Proposta n. L del 07/08/2024</p> <p>STRUTTURA PROPONENTE</p> <p>Direzione Sanitaria</p> <p>La presente deliberazione è composta da n. 4 pagine e n. 1 allegati</p> <p>Il Responsabile del Procedimento</p> <p>Prof. re Alberto Firenze</p> 	<p>Area Gestione Economico - Finanziaria</p> <p>Autorizzazione spesa n.</p> <p>Del</p> <p>Conto di costo _____</p> <p>NULLA OSTA in quanto conforme alle norme di contabilità</p> <p>Il Responsabile dell'Area Gestione Economico - Finanziaria</p>
--	---

Ai sensi del DPR n. 445/2000 e ss.mm.ii., della Legge n.241/90 e ss.mm.ii. e della L.R. 7/2019, il sottoscritto attesta la regolarità della procedura seguita e la legalità del presente atto, nonché l'esistenza della documentazione citata e la sua rispondenza ai contenuti esposti.

Il Direttore Sanitario: Prof. **re Alberto Firenze**



L'anno duemila ventiquattro, il giorno **16** del mese di **AGOSTO** nei locali della sede legale di Via del Vespro 129, la Direttrice Generale dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "P. Giaccone" di Palermo, Dott.ssa Maria Grazia Furnari, ai sensi del D.P n.234/Serv.1^/S.G. del 21.06.2024 assistito dalla Dott.ssa **LETO ANNA KARIA** quale segretario verbalizzante, adotta la seguente delibera sulla base della proposta di seguito riportata.



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

- VISTO il Decreto Legislativo 30.12.1992 n. 502, e successive modificazioni e integrazioni operate dai decreti legislativi 7 dicembre 1993 n. 517 e 19 giugno 1999 n. 229;
- VISTO il Decreto Legislativo 21 dicembre 1999 n. 517 che disciplina i rapporti tra il Servizio Sanitario Nazionale e le Università;
- VISTI i protocolli di intesa, stipulati tra Regione Siciliana – Assessorato della Sanità e le Università degli Studi di Catania, Messina e Palermo l' 08 gennaio 2015 approvati con decreto del 29/01/2015 e pubblicati nella GURS n. 9 del 27/02/2015;
- VISTA La Delibera n. 692 del 21.06.2024 “Presenza d’atto del D.P.n°324/Serv. 1^/S.G del 21/06/2024- nomina del Direttore Generale dell’ AOU policlinico P. Giaccone di Palermo.
- VISTA La Delibera n. 755 del 04.07.2024 Nomina Direttore Amministrativo dell’ Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo Dott. Sergio Consagra
- VISTA La Delibera n. 756 del 04.07.2024 Nomina Direttore Sanitario dell’ Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone di Palermo Prof.re Alberto Firenze
- VISTO il Decreto Ministeriale 2 Aprile 2015 n.70 “Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera”;
- VISTO Ministero della Salute. *Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Raccomandazioni Cliniche in Odontostomatologia* (2014).
- VISTE *Le Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relativa e sua prevenzione.* (Palermo University Press,2020). doi: 10.19229/9788855091480/01062020 Campisi, G., Bedoni, A. & Fusco, V.
- CONSIDERATA la necessità di garantire l’accesso a percorsi di diagnosi e cura più appropriati per i pazienti affetti da osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci attraverso l’attuazione del PDTA;
- CONSIDERATO CHE il miglioramento della qualità delle cure passa attraverso un processo clinico assistenziale continuo, flessibile e multiprofessionale;
- DATO ATTO CHE il Direttore Sanitario Prof.re Alberto Firenze che propone il presente provvedimento, sottoscrivendolo, attesta che lo stesso, a seguito dell’istruttoria effettuata è conforme alla normativa che disciplina la materia trattata ed è, sia nella forma che nella sostanza, totalmente legittimo, veritiero e utile per il servizio pubblico, ai sensi e per gli effetti di quanto disposto dall’art. 1 della L. 14 gennaio 1994 n. 20 e succ. modifiche ed integrazioni, e che lo stesso è, stato predisposto nel rispetto della legge 6 novembre 2012 N. 190 “Disposizioni per la prevenzione e la repressione della



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

corruzione e dell'illegalità nella Pubblica Amministrazione" nonché nell'osservanza dei contenuti del vigente Piano Aziendale della prevenzione della Corruzione.

PROPONE DI

- L' Adozione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA n.11) per l'osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci, allegato alla presente per farne parte integrante.
- Dare atto che tutta la documentazione citata e non allegata al presente atto è custodita presso l'Area proponente.

IL DIRETTORE SANITARIO PROF. RE ALBERTO FIRENZE

Sul presente atto viene espresso

Parere Favorevole dal

Il Direttore Sanitario
Prof. re Alberto Firenze

Parere Favorevole dal

Il Direttore Amministrativo
Dott. Sergio Consagra

La Direttrice Generale

Vista la proposta di deliberazione che procede, e che s'intende qui di seguito riportata e trascritta;
Visto il parere favorevole del Direttore Amministrativo;
Visto il parere del Direttore Sanitario;
Ritenuto di condividere il contenuto;
Assistito dal segretario verbalizzante;

DELIBERA

Di approvare la superiore proposta, che qui si intende integralmente riportata e trascritta, per come sopra formulata dal Dirigente Responsabile della Struttura proponente.

La Direttrice Generale
Dott.ssa Maria Grazia Furnari

Il segretario verbalizzante

Firmato digitalmente da: Maria Grazia Furnari
Data: 16/08/2024 08:35:31



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

PUBBLICAZIONE

Si certifica che la presente deliberazione, per gli effetti dell'art. 53 comma 2 L.R. n. 30 del 03/11/1993, in copia conforme all'originale, è stata pubblicata in formato digitale all'albo informatico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico a decorrere dal giorno 18.08.2021 e che nei 15 giorni successivi:

- non sono pervenute opposizioni
- sono pervenute opposizioni da _____

Il Funzionario Responsabile

Notificata al Collegio Sindacale il _____

DELIBERA NON SOGGETTA AL CONTROLLO

Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4, comma 8 della L. n. 412/1991 e divenuta:

ESECUTIVA

- Decorso il termine (10 giorni dalla data di pubblicazione ai sensi dell'art. 53, comma 6, L.R. n. 30/93
- Delibera non soggetta al controllo, ai sensi dell'art. 4 comma 8, della L. n. 412/1991 e divenuta:

IMMEDIATAMENTE ESECUTIVA

Ai sensi dell'art. 53, comma 7, L.R. 30/93

Il Funzionario Responsabile

ESTREMI RISCONTRO TUTORIO

- Delibera trasmessa, ai sensi della L.R. n. 5/09, all'Assessorato Regionale Salute in data _____ prot. n. _____

SI ATTESTA

Che l'Assessorato Regionale Salute, esaminata la presente deliberazione:

- Ha pronunciato l'approvazione con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Ha pronunciato l'annullamento con atto prot. n. _____ del _____ come da allegato
- Delibera divenuta esecutiva con decorrenza del termine previsto dall'art. 16 della L. R. n. 5/09 dal _____

Il Funzionario Responsabile

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	---	-------------------

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA POLICLINICO "PAOLO GIACCONE" - PALERMO

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI

<p>REDAZIONE</p>	<p><i>Prof.ssa Giuseppina Campisi, Prof. Giuseppe Pizzo, Prof.ssa Olga Di Fede, Dott.ssa Vera Panzarella, Dott. Rodolfo Mauceri, Dott.ssa Martina Coppini, Dott. Gaetano La Mantia, Dott. Fortunato Buttacavoli, Dott. Giuseppe Seminara, Dott.ssa Rita Coniglio</i></p>
<p>VERIFICA</p>	<p><i>Prof. Alberto Firenze</i></p>
<p>AUTORIZZAZIONE</p>	<p>Dott. Marzia Furnari</p>

STATO DELLE REVISIONI

Rev. N.	SEZIONI REVISIONATE	MOTIVAZIONE DELLA REVISIONE	DATA
0	////////////////		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

GRUPPO DI LAVORO

NOME COGNOME	FUNZIONE	RUOLO	FIRMA
Prof.ssa Giuseppina Campisi	Professoressa Ordinaria Dirigente Medico I Livello Responsabile della U.O.S.D. di Medicina Orale AOUP "Paolo Giaccone" di Palermo	Coordinatrice scientifico del PDTA e del gruppo di lavoro	
Prof. Giuseppe Pizzo	Professore Ordinario Dirigente Medico di	Componente team	
Prof.ssa Olga Di Fede	Professoressa Associata	Componente team	
Dott.ssa Vera Panzarella	RTDB	Componente team	
Dott. Rodolfo Mauceri	RTD Dirigente Medico	Componente team	
Dott.ssa Martina Coppini	Dottoranda in Oncologia e Chirurgia Sperimentali presso l'Università degli Studi di Palermo. Contrattista presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili dell'A.O.U.P. "Paolo Giaccone" di Palermo	Componente team	
Dott. Gaetano La Mantia	Dottorando in Oncologia e Chirurgia Sperimentali presso l'Università degli Studi di Palermo. Contrattista presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili dell'A.O.U.P. "Paolo Giaccone" di Palermo	Componente team	
Dott. Fortunato	Dottorando in Oncologia e	Componente team	

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 2 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		



Direzione Generale
Risk Management e Qualità

PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE
OSSA MASCELLARI DA FARMACI

PDTA N. 11

NOME COGNOME	E	FUNZIONE	RUOLO	FIRMA
Buttacavoli		Chirurgia Sperimentali presso l'Università degli Studi di Palermo. Contrattista presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili dell'A.O.U.P. "Paolo Giaccone" di Palermo		
Dott. Giuseppe Seminara		Dottorando in Oncologia e Chirurgia Sperimentali presso l'Università degli Studi di Palermo.	Componente team	
Dott.ssa Rita Coniglio			Componente team	

VERIFICA CONTENUTI

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dott.ssa Francesca Rocca	UO Risk Management e Qualità	
Dott.ssa Dott.ssa Provvidenza Damiani	UO Risk Management e Qualità	

VERIFICA

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Prof. Alberto Firenze	Responsabile dell'UO Risk Management e Qualità	

SUPERVISIONE

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Prof Giuseppina Campisi	Professoressa Ordinaria Responsabile della UOSD di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili	

Data 04 Luglio 2024

Rev.0

Pagina 3 di 46

Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

APPROVAZIONE

NOME E COGNOME	FUNZIONE	FIRMA
Dott. Marzia Furnari	Commissaria Straordinaria AOUP Giaccone	

CONTROLLO DOCUMENTAZIONE DEL PDTA

Questo documento ha validità di due anni dalla data di emissione, salvo la disponibilità di nuove metodiche diagnostiche/terapeutiche o necessità organizzative aziendali che ne richiedano la modifica o la revisione in tempi più brevi.

Le richieste di modifica possono essere effettuate dal responsabile di ogni servizio coinvolto o dal coordinatore del gruppo di lavoro e indirizzate alla UO Risk Management.

Alla scadenza dei due anni dalla data di approvazione, la revisione del documento viene effettuata dal coordinatore e dal gruppo di lavoro e dalla UO Risk Management.

Il committente del presente PDTA, che commissiona la stesura e ne autorizza l'approvazione e l'implementazione all'interno della struttura sanitaria, è la Direzione Generale del Policlinico Giaccone nella figura della Dott.ssa Marzia Furnari, Commissaria Straordinaria.

Il promotore del presente PDTA che viene nominato dal committente al fine di implementare il Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale nella struttura ospedaliera è la Coordinatrice scientifica del presente PDTA, Professoressa Giuseppina Campisi Ordinaria della UOSD di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili presso AOUP.

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 4 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

INDICE

1.	Introduzione ed epidemiologia della patologia	Pag.7
2.	Scopo	Pag.8
3.	Campo di applicazione	Pag.8
4.	Riferimenti Normativi	Pag.8
5.	Criteri di inclusione ed esclusione del PDTA	Pag.10
6.	Definizioni, terminologia e abbreviazioni	Pag.10
7.	Matrice della responsabilità	Pag.10
8.	Descrizioni dei processi e flusso delle attività	Pag.13
9.	Segnalazione della reazione avversa a farmaco (ADR) e iniziative e procedure di AOUP	Pag.35
10.	Indicatori di processo e di esito	Pag.37
11.	Conservazione e diffusione	Pag.38
12.	Documenti inseriti (allegati)	Pag.39

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

1. INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA DELLA PATOLOGIA

Si definisce osteonecrosi delle ossa mascellari associata a farmaci (*Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ*) una “reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell’osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante”. I principali farmaci associati al rischio di MRONJ sono i BMA (Bone Modifying Agents), tra cui i più comuni sono i bisfosonati e il denosumab, e i farmaci anti-angiogenetici (AA).

L’osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci è un evento avverso farmaco-correlato che può influenzare in larga misura la qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti se non correttamente diagnosticata e trattata. Al momento vi sono quattro categorie principali di pazienti riconosciute a rischio di MRONJ:

- I) Pazienti oncologici ed ematologici con metastasi ossee o mieloma multiplo (MM), in genere trattati con alte dosi di BMA, in combinazione o meno con altri farmaci (chemioterapia, ormonoterapia, immunoterapia, antiangiogenetici o altri farmaci cosiddetti “biologici”) o - raramente - con farmaci AA. Questi pazienti oncologici sono da considerarsi ad alto rischio di MRONJ, l’incidenza/prevalenza di MRONJ in questi pazienti oscilla tra 1% e 20% o più (con rischio elevato fino al 30% tra i pazienti lungo-sopravvissuti).
- II) Pazienti con Tumori dell’osso a cellule giganti (*Giant Cell Tumor of Bone*), comunemente trattati per anni con alte dosi mensili di Denosumab (120 mg). Questa categoria di pazienti ha un rischio moderato/elevato di MRONJ.
- III) Pazienti affetti da osteoporosi (primaria o secondaria) e altre malattie dell’osso non oncologiche, trattati con basse dosi di BMA. Questi pazienti devono essere considerati a basso rischio di MRONJ: infatti il rischio di MRONJ tra i pazienti con osteoporosi è prevalentemente inferiore all’1%, con qualche eccezione (es. pazienti con malattie autoimmuni o reumatologiche).
- IV) Pazienti affetti da carcinoma mammario o prostatico che ricevono basse dosi di BMA, somministrati per limitare il rischio di fratture ossee conseguenti alla CTIBL (*cancer treatment-induced bone loss*) e/o per migliorare la prognosi della malattia tumorale. Questa popolazione di pazienti oncologici va considerata assimilabile a quella dei pazienti osteoporotici (pertanto a basso rischio di MRONJ).

I pazienti devono essere considerati affetti da MRONJ se sono soddisfatti i seguenti criteri:

- Trattamento in corso o pregresso con BMA e/o farmaci AA
- Diagnosi clinica e radiologica di progressiva distruzione e necrosi ossea

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 6 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

- Assenza di pregresso trattamento radiante coinvolgente le ossa mascellari e assenza di tumore del cavo orale o metastasi ossea nella regione interessata.

La diagnosi di MRONJ si basa su segni clinici e radiologici mediante esami di II livello. Nonostante l'esposizione di osso necrotico in cavo orale e la presenza di una fistola sondante l'osso siano i segni più frequenti, vi sono altri segni e sintomi associati alla MRONJ da attenzionare durante l'esame clinico intra ed extra-orale e gli approfondimenti diagnostici radiologici.

A oggi, gli approcci preventivi rappresentano la strategia più efficace al fine di tutelare la salute orale del paziente che dovrà assumere, assume o ha assunto farmaci associati a rischio di MRONJ.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nasce, pertanto, dalla necessità di coordinare tutti i professionisti coinvolti e di pianificare il percorso di cura più appropriato in modo da garantire continuità, omogeneità ed equità, ottimizzando le risorse disponibili.

2. SCOPO

Lo scopo del presente documento è definire un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Paolo Giaccone" di Palermo per la gestione integrata del paziente in prevenzione primaria, secondaria o con MRONJ, al fine di garantire l'appropriatezza degli interventi erogati, pianificati sulla base delle esigenze personali, familiari e cliniche del paziente, rendendo omogenea l'assistenza del paziente e favorendo l'interazione e la stretta collaborazione tra tutti i professionisti che intervengono nel processo di cura del paziente a rischio o affetto da MRONJ.

3. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente documento rappresenta l'evoluzione del Percorso assistenziale dell'AOUP "P. Giaccone" di Palermo PROMaF - Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi dei Mascellari da Farmaci (già percorso PROMaB, Prevenzione e Ricerca dell'Osteonecrosi delle ossa Mascellari da Bisfosfonati, patrocinato dall'Assessorato alla Sanità -Regione Sicilia- Prot. n. 2779 del 12/04/2007). Il presente PDTA è stato stilato per consentire la prevenzione di MRONJ, al fine di ridurre la sua insorgenza, e la diagnosi precoce di MRONJ, al fine di ridurre la sua evoluzione verso stadi complicati e offrire le più appropriate e sicure soluzioni terapeutiche presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria "Paolo Giaccone" di Palermo in cui opera la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili, già centro di Centro di Riferimento Regionale ad elevata specializzazione e di alto interesse sociosanitario per la prevenzione, diagnosi, cura e ricerca dell'osteonecrosi delle ossa mascellari (nota Assessorato della Salute, n. 19841 del 24 aprile 2024). Inoltre, la U.O.S.D. di Medicina Orale con

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 7 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		



Odontoiatria per pazienti fragili è anche un Centro di Cura per il trattamento delle patologie orali e della MRONJ riconosciuto dalla Società Italiana di Medicina e Patologia Orale (SIPMO, <https://www.sipmo.it/universita-degli-studi-di-palermo-azienda-ospedaliera-universitaria-policlinico-p-giaccone-uos-35-01-04-di-medicina-orale/>).

4. RIFERIMENTI NORMATIVI E BIBLIOGRAFICI

- Ministero Della Salute. *Raccomandazioni per la promozione della salute orale, la prevenzione delle patologie orali e la terapia odontostomatologica nei pazienti adulti con malattia neoplastica. Raccomandazioni Cliniche in Odontostomatologia* (2014).
- Campisi, G., Bedogni, A. & Fusco, V. *Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione*. (Palermo University Press, 2020). doi:10.19229/9788855091480/01062020
- Bedogni, A. *et al.* Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis.* (2024). doi:10.1111/odi.14887
- Campisi G, et al. Joint report SIPMO-SIOMMMS sulla MRONJ in pazienti in cura con antiassorbitori per prevenire la CTIBL. *Dental Cadmos*. Vol. 92 – Issue 2 – Febbraio 2024.
- Fusco, V., Mauceri, R., Campisi, G. & Bedogni, A. RE: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update: Quantitative Risk Assessment and Controversial Issues. **80**, 1871–1873 4.
- Mauceri, R. *et al.* MRONJ in breast cancer patients under bone modifying agents for cancer treatment-induced bone loss (CTIBL): a multi-hospital-based case series. *BMC Oral Health* **23**, (2023).
- Otto, S. *et al.* Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development? *J. Cranio-Maxillofacial Surg.* **43**, 847–854 (2015).
- Nicolatou-Galitis, O. *et al.* Alveolar bone histological necrosis observed prior to extractions in patients, who received bone-targeting agents. *Oral Dis.* **26**, 955–966 (2020).
- Mauceri, R. *et al.* Histological findings of osteonecrosis spotted prior to tooth extractions. Should we consider tooth extraction still the main trigger event? *Qeios* (2021). doi:10.32388/JK459H.2
- AIOM-AIRTUM. AIOM-AIRTUM: I numeri del cancro in Italia 2022. 1–268 (2022).
- AIOM - Neoplasie della Mammella. *Linee guida Neoplasie della Mammella AIOM 2021*. (2021).
- AIOM - Carcinoma della Prostata 2021. *Linee guida Carcinoma della Prostata AIOM 2021*. Available at: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2021-carcinoma-della-prostata/>. (Accessed: 24th October 2023)
- Giovannacci, I. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: Implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? *J. Craniofac. Surg.* **27**, 697–701 (2016).

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

- Escobedo, M. F. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.* **121**, 40–48 (2020).
- Fedele S. et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Jan;53(1):13-7.

5. CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE DEL PDTA

Sono inclusi nel percorso definito dal presente PDTA tutti i pazienti di qualsiasi sesso, età o etnia candidati, in terapia o sottoposti a pregressa terapia con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di MRONJ (e.g. bisfosfonati, denosumab e farmaci AA) che giungano presso l'AOUP da qualsiasi parte del mondo dal momento della prescrizione della terapia, durante la stessa e anche una volta terminate le cure con i farmaci ONJ-relati.

Sono esclusi dal percorso definito dal presente PDTA i pazienti per i quali non è possibile associare la malattia a farmaci ONJ-relati.

6. DEFINIZIONI, TERMINOLOGIA E ABBREVIAZIONI

Osteonecrosi delle ossa mascellari farmaco-relata (Medication-related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) = reazione avversa farmaco-correlata, caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante.

BMA	Bone Modyfing Agents
AA	Anti-Angiogenici
AOUP	Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico
BP	Bisfosfonati
CTIBL	Cancer Treatment-Induced Bone Loss
Dmab	Denosumab
EMA	European Medicines Agency
LG	Linea Guida
MMG	Medico di Medicina Generale
MM	Mieloma Multiplo
MTS	Metastasi Ossee
ONC	Pazienti Oncologici con Tumori Solidi e Metastasi Ossee

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 9 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 Direzione Generale Risk Management e Qualità	PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI	PDTA N. 11
--	--	-------------------

PDTA	Percorso Diagnostico-Terapeutico-Assistenziale
RM	Risonanza Magnetica
SIPMO	Società Italiana di Patologia e Medicina Orale
SICMF	Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale
TC	Tomografia Computerizzata
CBCT	Cone-Beam Computed Tomography

7. MATRICE RESPONSABILITÀ

ATTIVITÀ	TIMING PRESTAZIONE	Odontoiatra (LIVELLO)	Odontoiatra (II LIVELLO, UOSD 35.02)	MMG	ONCOLOGO/ EMATOLOGO	GERIATRA/ ORTOPEDICO
<i>Valutazione del paziente e prescrizione della terapia con BMA e/o farmaci AA</i>	Prima dell'inizio della terapia con BMA e/o farmaci AA	C	C	R/I	R	R
<i>Informazione e sensibilizzazione del paziente sui rischi derivanti dalla terapia con BMA e/o farmaci AA</i>	Prima, durante e dopo la terapia con BMA e/o farmaci AA	R	R	R	R	R
<i>Invio del paziente che deve iniziare o che ha già iniziato con BMA e/o farmaci AA alla UOSD di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili</i>	Prima e durante la terapia con BMA e/o farmaci AA	R	C	R	R	R
<i>Valutazione clinico-radiologica del paziente candidato a iniziare terapia con BMA e/o farmaci AA</i>	Prima dell'inizio della terapia con BMA e/o farmaci AA	C/R	R	I	I	I

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 10 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		



Direzione Generale
Risk Management e Qualità

PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE
OSSA MASCELLARI DA FARMACI

PDTA N. 11

ATTIVITÀ	TIMING PRESTAZIONE	Odontoiatra (I LIVELLO)	Odontoiatra (II LIVELLO, UOSD 35.02)	MMG	ONCOLOGO/ EMATOLOGO	GERIATRA/ ORTOPEDICO
Rilascio del nulla osta per iniziare la terapia con BMA e/o farmaci AA	Prima dell'inizio della terapia con BMA e/o farmaci AA	C/R	R	I	I	I
Eseguire procedure odontoiatriche conservative per ridurre la possibilità che si sviluppino o progrediscano eventi odontoiatrici infettivi	Prima, durante e dopo la terapia con BMA e/o farmaci AA	R	C	I	I	I
Eseguire procedure invasive per la rimozione di focolai infettivi seguendo il protocollo PROMaF	Prima, durante e dopo la terapia con BMA e/o farmaci AA	R	R	I	I	I
Collaborazione multidisciplinare- Sviluppare una buona comunicazione tra gli specialisti coinvolti	Prima, durante e dopo la terapia con BMA e/o farmaci AA	R	R	R	R	R
Inserimento dei pazienti in terapia con BMA e/o farmaci AA in programmi di prevenzione di MRONJ	Prima, durante e dopo la terapia con BMA e/o farmaci AA	C	R	C	C	C
In caso di sospetto di MRONJ, approfondimenti radiologici mediante esame di II livello (TC) e invio alla UOSD di Medicina Orale con pazienti fragili	Durante e dopo la terapia con BMA e/o farmaci AA	R	C	R	R	R

Data 04 Luglio 2024

Rev.0

Pagina 11 di 46

Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.



Direzione Generale
Risk Management e Qualità

**PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE
OSSA MASCELLARI DA FARMACI**

PDTA N. 11

ATTIVITÀ	TIMING PRESTAZIONE	Odontoiatra (I LIVELLO)	Odontoiatra (II LIVELLO, UOSD 35.02)	MMG	ONCOLOGO/ EMATOLOGO	GERIATRA/ ORTOPEDICO
Trattamento medico-chirurgico della MRONJ	Durante e dopo la terapia con BMA e/o farmaci AA	C	R	C	C	C
In caso di sospetto di MRONJ, segnalazione dell'evento avverso al referente AIFA	Durante e dopo la terapia con BMA e/o farmaci AA	R	R	R	R	R

R: Responsabile – C: Coinvolto – I: Informato

8. DESCRIZIONI DEI PROCESSI E FLUSSO DELLE ATTIVITÀ

1) Come definito nel Documento informativo AOUP per operatori sanitari su prevenzione e cura osteonecrosi delle ossa mascellari da farmaci- PROMaF- 14 luglio 2023, qualora un medico di medicina generale (MMG) o altro specialista riscontri la necessità di prescrivere una terapia con farmaci associati al rischio di MRONJ, fermo restando il principio di libera scelta del cittadino, quest'ultimo dovrebbe essere informato della possibilità di un percorso assistenziale dedicato all'interno di questa Azienda. Per potere accedere all' U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili (35.02) dell'AOUP dall'esterno, il paziente, che deve iniziare o è già in terapia pregressa con i farmaci implicati, dovrà rivolgersi al CUP (telefonando al seguente numero telefonico 091 2776161 oppure collegandosi al link <https://cup.policlinico.pa.it/index.vm>), e dovrà essere in possesso di una richiesta SSN rilasciata dal medico curante di "visita odontostomatologica- primo accesso" (cod. 8970D), di una RX arcate dentarie superiore e inferiore - eseguita da non più di 30 giorni- e della lettera di accompagnamento compilata dal MMG o dallo specialista.

L'accesso alla U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili (35.02) dell'AOUP da parte di pazienti già in regime di ricovero ordinario DS presso questa Azienda avverrà in regime di consulenza, previa richiesta via intranet: il paziente dovrà essere in possesso di una RX arcate dentarie superiore e inferiore -eseguita da non più di 30 giorni- e della lettera di accompagnamento compilata dallo specialista che lo invia in cui viene specificato il motivo della visita.

Data 04 Luglio 2024

Rev.0

Pagina 12 di 46

Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

2) Durante la prima visita presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili, viene eseguito l'inquadramento del paziente in base alla patologia di base e ai farmaci BMA e/o AA che il paziente dovrà iniziare ad assumere o che già assume. Inoltre, viene eseguita una valutazione clinico-radiologica del paziente e vengono intercettati eventuali fattori di rischio.

3) Se il paziente è candidato alla terapia con farmaci BMA e/o AA saranno applicate tutte le misure di prevenzione primaria necessarie al fine rilasciare il nulla osta per intraprendere la terapia con BMA e/o farmaci AA. Se il paziente sta già assumendo BMA e/o farmaci AA o li ha assunti in passato, oltre alle misure di prevenzione primaria saranno applicate le misure di prevenzione secondaria o terziaria, atte a intercettare eventuali segni e/o sintomi di MRONJ e intervenire tempestivamente. Al termine della valutazione odontostomatologica, il paziente verrà rinviato al medico prescrittore accompagnato da una lettera di riscontro al fine di descrivere i fabbisogni di terapia odontoiatrica del paziente e fornire- se del caso- il nulla osta alla terapia con i BMA e/o farmaci AA (Allegato 1). Qualora, dopo la valutazione effettuata presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili il paziente volesse proseguire il management odontoiatrico presso una struttura esterna all'Azienda, gli verrà fornito un modulo compilato con le indicazioni del caso, da presentare allo specialista di fiducia (Allegato 2).

3a) In merito alle misure di prevenzione primaria, se il paziente necessitasse di cure odontoiatriche invasive da eseguire prima o entro i primi sei mesi dall'inizio del farmaco, le avulsioni dentarie degli elementi compromessi e con prognosi infausta e le terapie parodontali causali saranno eseguite presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili, secondo protocollo PROMaF di AOUP. In caso contrario, il paziente eseguirà le cure indispensabili e improcrastinabili presso il proprio odontoiatra di fiducia e verrà rivalutato presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili una volta terminate le stesse per il rilascio del nulla osta.

3b) In merito alle misure di prevenzione secondaria e terziaria, dopo la conferma diagnostica clinico-radiologica di MRONJ e la sua stadiazione, il paziente sarà sottoposto alla terapia medico-chirurgica in regime di Day Service, ove possibile. Nel caso il paziente abbia delle controindicazioni assolute o relative che rendono impossibile l'esecuzione di procedure chirurgiche o non volesse sottoporsi a tali misure, il paziente sarà trattato con un protocollo medico.

4) Tutti i pazienti a rischio o affetti da MRONJ saranno sottoposti a controlli clinico-radiologici periodici presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per Pazienti Fragili, nel caso di pazienti sottoposti a terapia con BMA ad alte dosi i controlli saranno schedulati ogni 4 mesi, nel caso di pazienti sottoposti a terapia con BMA a basse dosi i controlli saranno schedulati ogni 6 mesi, come da

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 13 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

protocollo aziendale PROMaF. In caso di fattori di rischio (e.g., parodontite), i controlli periodici saranno più ravvicinati.

Gli esami radiologici periodici ed eventuali esami radiologici preoperatori (necessari alla corretta diagnosi, stadiazione e pianificazione chirurgica) saranno eseguiti presso la U.O. di Radiologia Odontoiatrica e Maxillo-Facciale dell'AOUP.

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 14 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

Fig. 1. Flowchart del percorso del paziente candidato a terapia con BMA e/o farmaci AA.

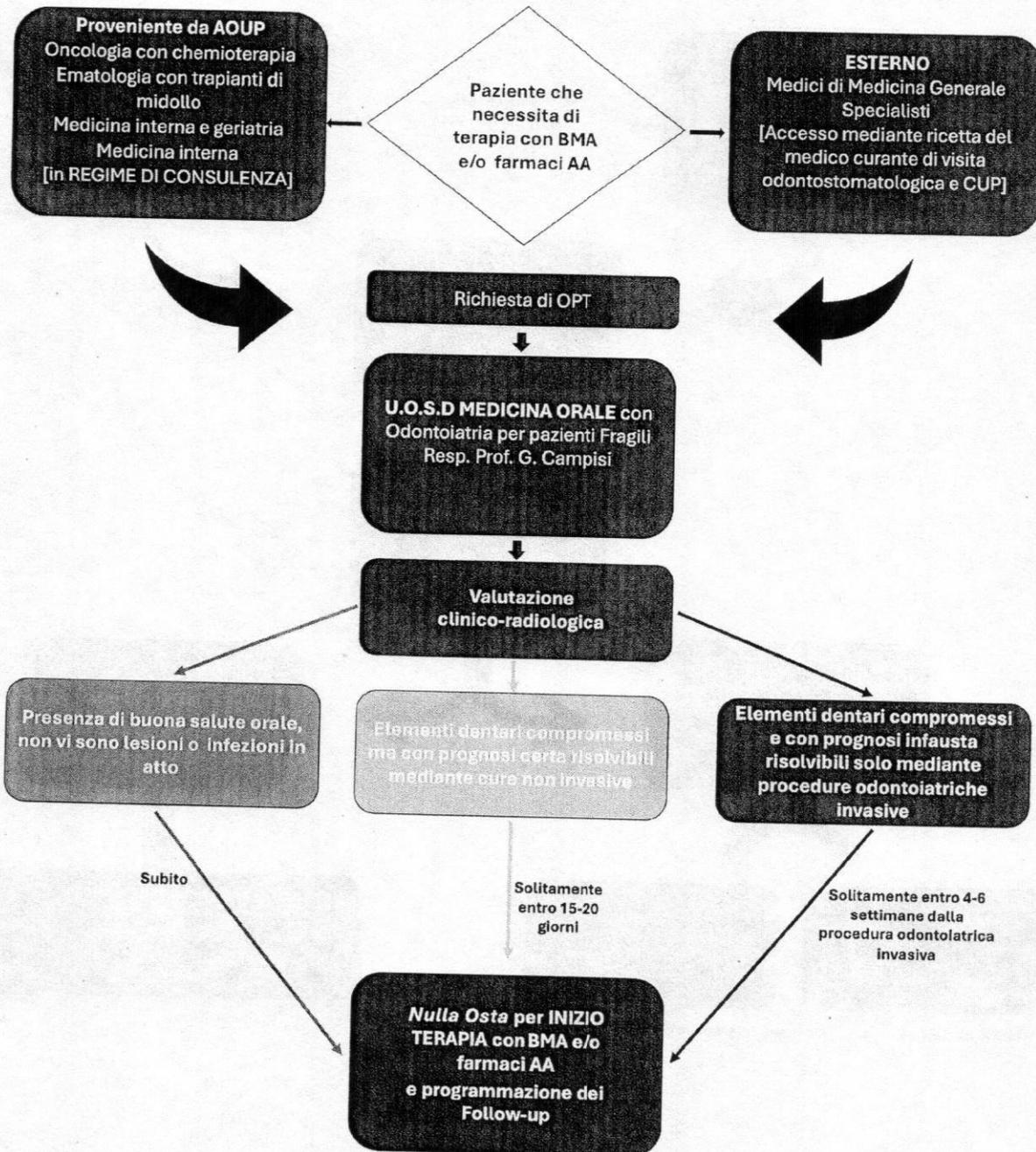
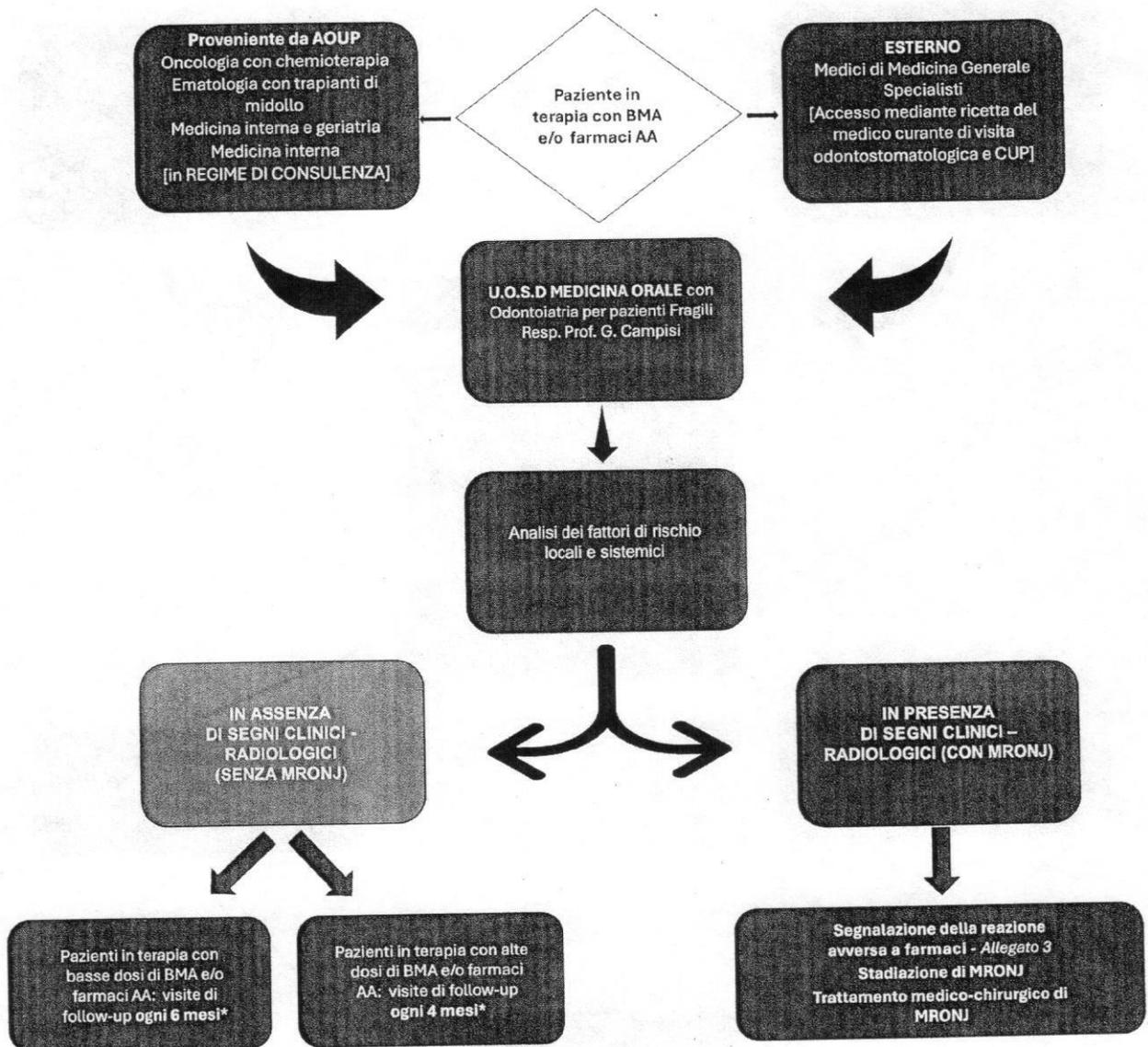


Fig. 2. Flowchart del percorso del paziente in terapia progressa o in atto con BMA e/o farmaci AA.



*eccetto in casi di parodontite in cui i controlli saranno più ravvicinati

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	---	-------------------

8.1. Accesso al percorso

Qualora un medico di medicina generale (MMG) o altro specialista riscontri la necessità di prescrivere una terapia con BMA e/o con farmaci AA (i.e. bevacizumab, sunitinib, sorafenib), fermo restando il principio di libera scelta del cittadino, quest'ultimo deve essere informato della possibilità di un percorso assistenziale di tipo preferenziale all'interno di questa Azienda.

Per potere accedere all' U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili 35.02 (Responsabile Prof.ssa G. Campisi) dell'AOUP dall'esterno, il paziente, che deve iniziare o è già in terapia pregressa con i farmaci implicati, dovrà rivolgersi al CUP (telefonando al seguente numero telefonico 0912776161) e dovrà essere in possesso di una richiesta SSN di "visita odontostomatologica - primo accesso" (cod. 897OD) o, in caso di paziente oncologico, "visita odontostomatologica di controllo - altro accesso" (cod. 8901OD), di una "RX arcate dentarie superiore e inferiore" -eseguita da non più di 30 giorni- e del modulo compilato dal MMG o dallo specialista.

L'accesso alla U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili 35.02 (Responsabile Prof.ssa G. Campisi) dell'AOUP da parte di pazienti già in regime di ricovero ordinario o DH o DS presso questa Azienda avverrà in regime di consulenza, previa prenotazione via intranet: il paziente dovrà essere in possesso di una RX arcate dentarie superiore e inferiore - eseguita da non più di 30 giorni- e del modulo compilato dallo specialista che lo invia.

Presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili, verranno adottate le procedure di management atte alla prevenzione di MRONJ in soggetti candidati o già sottoposti al trattamento con questi farmaci. Qualora, dopo la valutazione effettuata presso la U.O.S.D. di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili 35.02, il paziente volesse proseguire il management odontoiatrico presso una struttura esterna all'Azienda, gli verrà fornito un modulo compilato con le indicazioni del caso (Allegato 2), da presentare allo specialista di fiducia.

Nel caso in cui, il paziente, già trattato con BMA e/o farmaci AA, presenti durante la prima visita un quadro compatibile con MRONJ, esclusa, mediante altri accertamenti, la possibilità che si tratti di localizzazione metastatica (in soggetto oncologico), si dovrà procedere con il protocollo di prevenzione terziaria; tale procedura è indispensabile al fine di evitare ogni possibile complicanza, che determinerebbe una notevole riduzione della qualità della vita del paziente.

Al termine della valutazione odontostomatologica, il paziente candidato all' assunzione di farmaci MRONJ associati verrà rinvio al medico prescrittore accompagnato da una lettera di riscontro al fine di fornire il nulla osta alla terapia con i BMA e/o farmaci AA (Allegato 1). È necessario ribadire la giusta cautela che il medico prescrittore dovrebbe adottare nel trattare i pazienti con BMA e/o farmaci AA, sempre perseguendo il beneficio del paziente stesso al quale dovranno

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 17 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	-------------------

essere parimenti chiariti i possibili effetti collaterali e reazioni avverse derivanti dalla terapia e le procedure di prevenzione.

8.2. Prevenzione della MRONJ

A oggi, gli approcci preventivi rappresentano la strategia più efficace al fine di ridurre il rischio di MRONJ e di tutelare la salute orale del paziente che dovrà assumere, assume o ha assunto BMA e/o farmaci AA.

Questo Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) nasce, pertanto, dalla necessità di coordinare tutti i Professionisti coinvolti e di pianificare il percorso di cura più appropriato in modo da garantire continuità, omogeneità ed equità, ottimizzando le risorse disponibili.

Nello specifico, l'obiettivo della prevenzione primaria è il controllo dei fattori di rischio legati alla patologia, mentre la finalità della prevenzione secondaria è la diagnosi precoce, ovvero il riconoscimento di tutti quei segni clinici/radiologici e/o sintomi associabili a uno stadio iniziale di malattia (pertanto auspicabilmente regredibile e/o facilmente trattabile).

Come indicato anche nelle vigenti raccomandazioni ministeriali, in virtù dell'elevato rischio di sviluppo di MRONJ, tutti i pazienti oncologici affetti da metastasi ossee (MTS) o da mieloma multiplo (MM) che assumeranno alte dosi di BMA e/o farmaci AA devono essere sempre sottoposti a visita odontoiatrica e al trattamento delle patologie orali, se presenti, prima dell'assunzione dei farmaci in questione. Mentre, nel caso sia programmata l'assunzione di basse dosi di BMA per patologia osteometabolica o per la prevenzione della CTIBL, l'European Medicines Agency (EMA) ha raccomandato che il prescrittore dovrebbe riferire tali pazienti all'odontoiatra se il loro status dentale risulti scarso. L'EMA, però, non specifica secondo quali parametri o procedure il prescrittore possa giungere a una opinione a tal riguardo. La Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO) (www.sipmo.it) insieme alla Società Italiana di Chirurgia Maxillo-Facciale (SICMF) nelle sue recenti raccomandazioni, consiglia, oltre all'intervista al paziente su sintomi oro-dentali recenti, che la valutazione dello stato di salute del cavo orale dei pazienti candidati a iniziare la terapia con basse dosi di BMA venga effettuata entro i primi 6 mesi di terapia con BMA.

In merito alla prevenzione primaria di MRONJ nei pazienti in terapia con BMA e/o farmaci AA, tutte le procedure non chirurgiche, che sono essenziali per la risoluzione dei processi infettivi sono indicate in tutti i pazienti che ricevono la terapia con BMA, indipendentemente dal loro rischio individuale di MRONJ, e devono essere eseguite il più presto possibile (es. terapie conservative).

Inoltre, in presenza di denti con patologia infettivo-infiammatoria e prognosi sfavorevole o in cui siano falliti i trattamenti di tipo conservativo, le avulsioni dentarie sono sempre indicate, seguendo le dovute

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 18 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

precauzioni. Dato che l'infezione cronica è il principale fattore di rischio locale per MRONJ, l'estrazione del dente ha un chiaro ruolo nella prevenzione di MRONJ, quando correttamente e tempestivamente eseguita. Come da protocollo PROMaF, le avulsioni si eseguono con procedure medico-chirurgiche che prevedano l'allestimento di un lembo muco-periosteo a spessore totale, l'avulsione atraumatica, il rimodellamento chirurgico dei margini ossei (alveoloplastica), e la sutura del lembo del sito estrattivo, per favorire la guarigione per prima intenzione. La somministrazione perioperatoria di antibiotici sistemici è spesso prescritta per ridurre il rischio di MRONJ nei pazienti a rischio. Inoltre, in caso di *elementi dentari con prognosi sfavorevole*, si valuterà con il medico prescrittore, l'eventuale sospensione temporanea dei BMA e/o farmaci AA (*prophylactic drug holiday*) al fine di procedere alle avulsioni degli stessi.

8.2.1. Prophylactic drug holiday

La prophylactic drug holiday consiste nel differimento di una o più somministrazioni di BMA e/o farmaci AA, che inizia nei giorni antecedenti le procedure chirurgiche odontoiatriche e che solitamente si protrae fino alla guarigione completa della mucosa orale. Qualsiasi eventuale sospensione della terapia con BMA e/o farmaci AA deve essere sempre necessariamente concordata con il medico prescrittore, il quale valuterà le condizioni sistemiche del paziente e i potenziali rischi associati alla sospensione della terapia (e.g., effetto rebound per denosumab). Sebbene non esista ad oggi alcuna evidenza scientifica che supporti definitivamente i benefici della sospensione della terapia con BMA e/o farmaci AA, la prophylactic drug holiday viene solitamente proposta con l'obiettivo di ridurre il rischio di accumulo (BP) o aumentata attività di BMA e/o farmaci AA a livello del sito chirurgico, data la fisiologica tendenza dell'osso dento-alveolare al rimodellamento in seguito alle procedure chirurgiche. Inoltre, l'attività anti-angiogenetica potrebbero condizionare la capacità di riparazione mucosa, compromettendo la guarigione del sito post-chirurgico. Dunque, previo parere positivo del medico prescrittore, il timing della sospensione temporanea della terapia con BMA e/o farmaci AA, dipenderà dal tipo di farmaco e dalla sua emivita. Nella Tabella 1 è riportato nel dettaglio il timing della prophylactic drug holiday, in base al tipo di BMA e alla dose.

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 19 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	-------------------

Tabella 1. Timing della prophylactic drug holiday.

Pazienti sottoposti a terapia con alte dosi di BMA e/o farmaci AA

Molecola	Timing procedura invasiva odontoiatrica	Timing riassunzione del farmaco
Bisfosfonato (BMA)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	
Denosumab (BMA)	Dopo almeno 3 settimane da ultima somministrazione	
Bevacizumab (AA)	Dopo almeno 5-8 settimane da ultima somministrazione	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica
Sunitinib (AA)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione	

Pazienti sottoposti a terapia con basse dosi di BMA

Molecola	Timing procedura invasiva odontoiatrica	Timing riassunzione del farmaco
Bisfosfonato (BMA)	Dopo almeno 1 settimana da ultima somministrazione*	Almeno 4-6 settimane dopo procedura invasiva odontoiatrica
Denosumab (BMA)	<u>Nessuna sospensione della terapia farmacologica**</u>	

*Solo se somministrato da più di 3 anni oppure da meno di 3 anni e in presenza di altri fattori di rischio sistemici, negli altri casi non si consiglia la sospensione.

** Se le procedure sono ritenute procrastinabili, previo accordo con il prescrittore, le stesse verranno eseguite durante il quinto-sesto mese dall'ultima assunzione e si programmerà lo slittamento di 1 mese della nuova somministrazione del farmaco. Nel caso in cui la procedura invasiva è valutata urgente e non procrastinabile, si consiglia l'esecuzione dopo 3 settimane dall'ultima somministrazione e non oltre 6 settimane prima della nuova somministrazione, in modo da assicurare un adeguato periodo per la guarigione prima della somministrazione successiva.

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 20 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	---	-------------------

8.2.2. Inquadramento epidemiologico

I pazienti a rischio di MRONJ si possono classificare in due categorie sulla base delle dosi dei farmaci associati a MRONJ che hanno assunto, assumono o assumeranno:

- Pazienti in terapia (ongoing o pregressa) con alte dosi di BMA (con o senza terapia con farmaci ad azione anti-angiogenica): pazienti oncologici con tumori solidi o ematologici con metastasi ossee, da mieloma multiplo o con tumori dell'osso a cellule giganti;
- Pazienti in terapia (ongoing o pregressa) con basse dosi di farmaci BMA: pazienti osteometabolici affetti da osteoporosi (primaria o secondaria), da altre malattie dell'osso non oncologiche, o affetti da carcinoma mammario o prostatico a rischio di CTIBL.

I principali pazienti affetti da tumori solidi associati a sviluppo di metastasi ossee e rischio di sviluppo di MRONJ sono le pazienti affette da carcinoma mammario o i pazienti affetti da carcinoma prostatico.

Il carcinoma mammario (55.700 nuovi casi in Italia nel 2022) può essere "ormonoresponsivo" (suscettibile alle terapie ormonali, come trattamento adiuvante della neoplasia operabile o come trattamento della malattia avanzata o metastatica) o "ormonoresistente" (suscettibile ad altre terapie mediche, quali chemioterapia e agenti biologici).

Il carcinoma prostatico (40.500 nuovi casi in Italia nel 2022) è definito per principio come "ormonosensibile" (generalmente sottoposto a varie manipolazioni endocrinologiche) fino a che non diventa "ormonoresistente" (*castration resistant*).

In Italia ogni anno si stimano circa 6 mila nuovi casi di mieloma multiplo (pari all'1,3% del totale delle patologie oncologiche).

Alla luce dei dati di letteratura si può valutare che il rischio di MRONJ dopo trattamento prolungato con farmaci ONJ-relati in pazienti onco-ematologici possa oscillare tra 1% e 10% a 2 anni dall'inizio del trattamento. Sebbene, in letteratura iniziano a essere presenti report di pazienti in lungo follow-up (fino a 8 anni), in cui l'incidenza di MRONJ raggiunge il 47% in alcune coorti di pazienti (e.g., pazienti con carcinoma della mammella).

Secondo dati ISTAT relativi all'anno 2020, circa 5.000.000 italiani, l'8,1% della popolazione, è affetto da osteoporosi, di cui l'80% sono donne in post menopausa.

La prevalenza stimata di MRONJ nei pazienti non oncologici è stata quindi stimata complessivamente tra 0,02% e 1%.

8.2.3. Fattori di rischio sistemici e locali

I fattori di rischio attualmente considerati associati a MRONJ, si distinguono in tre gruppi: farmaco-relati, sistemici e locali.

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 21 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

I principali farmaci associati al rischio di MRONJ sono:

- BMA (Bone Modifying Agents): bisfosfonati e denosumab;
- Farmaci con prevalente attività anti-angiogenetica (AA), quali inibitori di VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (e.g. bevacizumab), inibitori di TK – Tyrosine Kinase (e.g. sunitinib) ed inibitori mTOR – mammalian Target of Rapamycin (e.g. everolimus).

I bisfosfonati sono un gruppo di farmaci usati per il management di patologie che coinvolgono il sistema scheletrico, in particolare per: i) la prevenzione di eventi scheletrici in pazienti oncologici (i.e. affetti da tumori solidi con MTS o da MM) e in donne con osteoporosi post-menopausale; ii) il trattamento dell'ipercalcemia maligna e di patologie osteometaboliche benigne (e.g. osteoporosi post-menopausale, malattia ossea di Paget, osteopenia iatrogena da glucocorticoidi); iii) per la prevenzione della CTIBL in pazienti con carcinoma mammario o prostatico sottoposti a terapia endocrina adiuvante.

Il denosumab viene usato sia per la prevenzione di complicanze scheletriche in adulti con tumori solidi diffusi alle ossa sia per il trattamento dell'osteoporosi o per la prevenzione della CTIBL in pazienti con carcinoma mammario o prostatico sottoposti a terapia endocrina adiuvante.

I farmaci antineoplastici biologici o target therapy presentano attività anti-angiogenetica e vengono usati per ridurre la massa tumorale, limitandone l'apporto vascolare; sono spesso associati in combinazione con gli AR, con conseguente incremento del rischio di insorgenza di MRONJ.

Le potenzialità intrinseche di causalità ONJ-specifica dei farmaci sopra elencati variano in relazione a:

- i) durata del trattamento
- ii) dosaggio (alto vs basso)
- iii) dose cumulativa per BP

Alla terapia con BMA e/o con farmaci AA, si associano diverse terapie concomitanti, per le quali esiste un nesso di potenzialità tra assunzione e maggiore suscettibilità al rischio di insorgenza della patologia, ovvero:

- chemioterapia e ormonoterapia antitumorale, per l'azione inibente sulle cellule ad elevato turnover (come quelle degli epitelii di rivestimento del cavo orale), con concomitante inibizione secretiva degli ormoni sessuali e conseguente CTIBL;
- farmaci steroidei e altri farmaci inducenti osteoporosi secondaria;
- talidomide, prevalentemente per la sua attività anti-angiogenetica.

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 22 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

Il principale fattore di rischio è rappresentato dalla dose del BMA, in quanto:

- alte dosi di BMA vengono solitamente prescritte a pazienti oncologici con MTS ossee o MM
- basse dosi di BMA vengono solitamente prescritte a pazienti con patologia osteometabolica o con carcinoma mammario o prostatico per la prevenzione della CTIBL

Tra i pazienti sottoposti a terapia con alte dosi di BMA, più a rischio sono i pazienti oncologici in trattamento iniettivo e con dosi cumulative elevate. Il maggiore rischio è correlato anche alla condizione di fragilità che caratterizza tali soggetti, molto spesso affetti anche da altre patologie e/o sottoposti ad altre terapie mediche adiuvanti una condizione di compromissione sistemica.

Fra i pazienti oncologici, una categoria particolare è rappresentata dalle donne e dagli uomini con carcinoma rispettivamente mammario prostatico, in terapia ormonale adiuvante e quindi a rischio di CTIBL, la cui prevenzione con terapia anti-fratturativa specifica (a mezzo di basse dosi di BMA), avviata in una fase precoce del trattamento oncologico, indipendentemente dalla comparsa di metastasi ossee, segue tuttavia gli stessi schemi posologici dei pazienti con patologia osteometabolica. Per questi ultimi, il rischio di sviluppare MRONJ è ridotto in virtù delle caratteristiche farmacocinetiche della terapia, prevalentemente per uso orale cui sono sottoposti e, pertanto, della ridotta dose cumulativa cui risultano esposti rispetto ai pazienti oncologici sottoposti a terapia con alte dosi di BMA.

Tra i pazienti oncologici sottoposti a terapia con farmaci AA, sembrerebbero maggiormente a rischio di MRONJ quelli affetti da carcinoma renale in terapia con inibitori di TK, sia in monoterapia che in trattamento combinato con BPs.

Anche le condizioni sistemiche, congenite o acquisite, che direttamente e/o indirettamente alterano il metabolismo dell'osso e/o predispongono ad una condizione di osteopenia/osteoporosi (e.g. diabete mellito) sono da considerare possibili co-fattori nell'insorgenza di MRONJ.

Tra i *fattori di rischio locali* annoveriamo tutte le condizioni fisiologiche e/o patologiche che inficiano uno status di salute orale ottimale, esponendo le ossa mascellari a maggiore suscettibilità infettiva-infiammatoria. Tali condizioni sono da considerare i principali fattori di rischio per l'insorgenza di MRONJ, soprattutto nei pazienti immunodepressi e sottoposti a trattamenti associati ad alto rischio (e.g., patologia infiammatoria dento-parodontale e perimplantare, chirurgia dento-alveolare, chirurgia implantare, protesi rimovibili incongrue, fattori anatomici predisponenti).

La presenza di patologie infiammatorie dento-parodontali e/o peri-implantari, soprattutto caratterizzate da un decorso cronico (i.e. parodontite, infezioni odontogene, perimplantite) per la persistenza di una scadente gestione dello stato di salute orale e/o di uno scarso controllo di fattori irritativi locali, aumentano notevolmente il rischio MRONJ nei soggetti esposti ai farmaci implicati, oltre a rappresentare un sicuro fattore di aggravamento del quadro clinico in caso di MRONJ già

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 23 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

diagnosticata. La chirurgia dento-alveolare rappresenta un altro importante fattore di rischio per l'insorgenza di MRONJ. Anche la chirurgia implantare e la peri-implantite sono stati considerati fattori di rischio di MRONJ. Due diverse tipologie di evento avverso sarebbero correlate alla terapia implanto-protesica: MRONJ associata all'atto chirurgico implantare (*Implant Surgery-Triggered Osteonecrosis - ISTO*) e MRONJ secondaria alla presenza dell'impianto (*Implant Presence-Triggered Osteonecrosis - IPTO*). E ancora, le protesi rimovibili incongrue sono associate al rischio di MRONJ, in funzione della sollecitazione meccanica traumatica esercitata sulla mucosa e sul tessuto muco-perioste sottostante, con conseguente deiscenza mucosa e invasione microbica dei tessuti. Infine, la presenza di fattori anatomici predisponenti (e.g. tori), caratterizzati da assottigliamento fisiologico della mucosa sovrastante, può rappresentare un fattore di rischio di MRONJ, soprattutto in pazienti portatori di protesi rimovibili.

8.3 Diagnosi e stadiazione

Secondo la SIPMO-SICMF, il workflow diagnostico della MRONJ si basa su segni clinici e radiologici. La maggior parte dei casi presentano, già alla clinica, osso mascellare esposto e necrotico, ma una progressiva percentuale di pazienti, in trattamento con farmaci associati a rischio di MRONJ, presenta segni e sintomi, sia in fase sia iniziale sia tardiva, diversi dall'esposizione ossea. Pur riconoscendo che l'esposizione di osso necrotico rimane ancora oggi il più comune indicatore di MRONJ, la ricerca, clinica e strumentale, di altri segni e sintomi di per sé aspecifici, possono e devono portare quanto meno al sospetto di MRONJ, anche in assenza di esposizione ossea, se in presenza di una lesione dento-parodontale riconosciuta. Dunque, l'accertamento radiologico è fondamentale per la conferma diagnostica di MRONJ, soprattutto nei casi sospetti in assenza di esposizione ossea. In assenza di accertamento radiologico e seguendo sistemi classificativi riferiti esclusivamente a segni clinici conclamati di malattia (i.e. esposizione di osso necrotico e/o fistola per almeno otto settimane), la diagnosi di MRONJ farmaco-relata sembrerebbe sottostimata in almeno un quarto dei pazienti, con notevoli ripercussioni sull'efficacia delle strategie terapeutiche possibili, sulla prognosi e sulla spesa sanitaria globale.

La Tomografia computerizzata (convenzionale o CBCT) ha un ruolo fondamentale per la diagnosi clinico-radiologica di MRONJ e la sua stadiazione, si ritiene che la TC debba essere utilizzata anche nella valutazione preoperatoria dell'estensione della malattia, in associazione alla Risonanza Magnetica (RM), ove applicabile.

Il sistema di stadiazione SIPMO-SICMF della MRONJ è basato su una classificazione clinico-radiologica delle lesioni, incentrato sulla presenza di addensamento osseo e altri segni rilevabili alla

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 24 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	-------------------

valutazione con Tomografia Computerizzata, in aggiunta alla valutazione clinica del paziente (Tabella 2). In dettaglio:

- Stadio 1: MRONJ “focale”, con addensamento osseo limitato all’osso alveolare.
- Stadio 2: MRONJ “diffusa”, con addensamento osseo diffuso all’osso basale.
- Stadio 3: MRONJ “complicata” dalla presenza di addensamento osseo diffuso e segni clinici di malattia avanzata.

8.3.1. Accertamenti clinici

Oltre all’esposizione ossea, riconosciuta come segno clinico più frequente di MRONJ, esiste una varietà di segni clinici e/o di sintomi, che da soli o in associazione tra loro devono far porre quanto meno il sospetto di malattia o avviare un’adeguata diagnosi differenziale. Il primo step consiste nell’identificazione di un caso sospetto di MRONJ. Il sospetto clinico dovrebbe essere sollevato ogni volta che un paziente che assume farmaci ad aumentato rischio di MRONJ presenta segni e sintomi di MRONJ nel cavo orale.

I principali segni e sintomi associati a MRONJ sono:

- Esposizione di osso necrotico in cavo orale (molto frequente, ma non conditio sine qua non)
- Alitosi
- Ascesso odontogeno
- Asimmetria mandibolare
- Dolore di origine dentale e osseo
- Fistola mucosa (intra-orale)
- Fistola cutanea (extra-orale)
- Mancata riparazione mucosa dell’alveolo post-estrattivo
- Mobilità dentale a rapida insorgenza
- Mobilità prematura della mandibola, con o senza occlusione conservata
- Parestesia/disestesia delle labbra (segno di Vincent)
- Fuoriuscita di liquidi dal naso
- Secrezione purulenta
- Sequestro spontaneo di frammenti ossei
- Trisma
- Tumefazione dei tessuti molli

8.3.2. Accertamenti radiologici

La presenza di uno o più di tali segni clinici o sintomi, in un paziente in trattamento con farmaci definiti a rischio, anche quando imputabili a una causa dento-parodontale documentata, dovrebbe far porre il sospetto di malattia ONJ e indurre il sanitario a richiedere, oltre che un’adeguata indagine anamnestica, anche l’avvio di percorsi diagnostici differenziali mirati a confermare o escludere il sospetto di malattia, con l’indispensabile ausilio della diagnostica radiologica di I e II livello. L’accertamento radiologico è senza alcun dubbio considerato fondamentale per la conferma

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 25 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	-------------------

diagnostica in caso di sospetta ONJ farmaco-relata e deve rappresentare un indispensabile step del work-up diagnostico. Le tecniche radiologiche più utilizzate ad oggi per la diagnosi di ONJ sono l'Ortopantomografia (OPT) e la radiografia endorale, come indagini di I livello, e la TC (convenzionale o CBCT), come indagini di II livello. I principali segni radiologici di MRONJ sono:

- Ispessimento della cresta alveolare e lamina dura
- Ispessimento del canale del nervo alveolare inferiore
- Sequestro osseo
- Persistenza dell'alveolo post-estrattivo
- Reazione periostale
- Frattura patologica
- Sclerosi midollare focale
- Sclerosi midollare diffusa
- Erosione coricale
- Alterazioni osteolitiche
- Ispessimento trabecolare

Secondo la classificazione SICMF-SIPMO, la MRONJ viene divisa in 3 stadi in base a specifici criteri clinici e radiologici (mediante esame di II livello) (Tabella 2):

- **Stadio 1 (ONJ focale):** in presenza di almeno 1 segno clinico e con un addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici.
 - Segni clinici e sintomi: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, esposizione ossea, fistola mucosa, iperemia mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli.
 - Segni TC: ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale.
 Può essere:
 - stadio 1a: asintomatico
 - stadio 1b: sintomatico (presenza di dolore e/o suppurazione)

- **Stadio 2 (ONJ diffusa):** in presenza di almeno 1 segno clinico e con un addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici.
 - Segni clinici e sintomi: come per stadio 1 oltre a deformazione mandibolare e intorpidimento delle labbra.
 - Segni TC: osteosclerosi diffusa, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite.
 Può essere:
 - stadio 2a: asintomatico
 - stadio 2b: sintomatico (presenza di dolore e/o suppurazione)
 -

- **Stadio 3 (ONJ complicata):** come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 26 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

- Segni clinici: fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata.
- Segni TC: fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro

Può essere:

- stadio 3a: asintomatico
- stadio 3b: sintomatico (presenza di dolore e/o suppurazione)

Tabella 2. Stadiazione clinico-radiologica di MRONJ da Raccomandazioni SIPMO-SICMF.

Stadiazione clinico-radiologica ONJ	
Stadio 1	<p>ONJ FOCALE: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <i>addensamento osseo alla TC limitato al solo processo dento-alveolare*</i> della mandibola o del mascellare, con o senza altri segni radiologici precoci.</p> <p>Segni clinici minori e sintomi: alitosi, ascesso odontogeno, asimmetria mandibolare, dolore di origine dentale e osseo, esposizione ossea, fistola mucosa, mancata riparazione mucosa alveolare post-estrattiva, mobilità dentale a rapida insorgenza, parestesia/disestesia delle labbra, secrezione purulenta, sequestro spontaneo di frammenti ossei, trisma, tumefazione dei tessuti molli.</p> <p>Segni TC: <i>ispessimento trabecolare, osteosclerosi midollare focale</i>, con o senza ispessimento cresta alveolare e lamina dura, persistenza alveolo post-estrattivo, slargamento spazio parodontale.</p> <p>a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)</p>
Stadio 2	<p>ONJ DIFFUSA: in presenza di almeno 1 segno clinico minore e con un <i>addensamento osseo alla TC esteso anche al processo basale</i> della mandibola o del mascellare, con o senza segni radiologici tardivi.</p> <p>Segni clinici minori e sintomi: come per stadio 1.</p> <p>Segni TC: <i>osteosclerosi diffusa</i>, con o senza fistola oro-antrale e oro-nasale, ispessimento del canale alveolare, reazione periostale, sequestro, sinusite.</p> <p>a. asintomatica b. sintomatica (presenza di dolore e/o suppurazione)</p>
Stadio 3	<p>ONJ COMPLICATA: come in stadio 2, in presenza di uno o più dei seguenti:</p> <p>Segni clinici minori: fistola extra-orale, fuoriuscita di liquidi dal naso, mobilità preternaturale della mandibola con o senza occlusione conservata.</p> <p>Segni TC: fistola muco-cutanea, frattura patologica, osteolisi estesa al seno mascellare, osteosclerosi di zigomo e/o palato duro</p>

**si intende per regione dento-alveolare quella struttura ossea anatomica che costituisce il supporto scheletrico agli elementi dentari. Per definizione, il processo dento-alveolare termina in senso cranio-caudale subito al di sotto della radice degli elementi dentari*

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	-------------------

8.4 Protocollo terapeutico di MRONJ

In merito alle strategie terapeutiche, esse si basano sulla stadiazione della malattia stessa, stadiazione che prevede tre stadi della malattia: focale, diffuso e complessa.

In linea generale, due sono gli approcci possibili nel trattamento di MRONJ: “non chirurgico” o terapia medica e chirurgico. A differenza del passato, è ormai chiarito che MRONJ può essere curata con successo se trattata tempestivamente e in modo corretto .

È inoltre acclarato che il trattamento chirurgico, in combinazione con la terapia medica, offre risultati più prevedibili rispetto alla terapia non chirurgica da sola in tutte le fasi della malattia e nel lungo termine. I pazienti affetti da MRONJ possono trarre grandi benefici dalla chirurgia in termini di miglioramento della qualità della vita e ripristino della funzione orale; possono inoltre accedere nuovamente ed in sicurezza alla terapia con BMA. L'intento primario della terapia chirurgia in MRONJ non dovrebbe essere palliativo, bensì curativo; così come lo è, in genere, per tutte le patologie ossee facciali a eziologia infettiva acuta e cronica (e.g. alveolite, sinusite, osteomielite) e per le forme di osteonecrosi (i.e. osteoradionecrosi). L'intento curativo di una procedura chirurgica s'identifica materialmente nell'asportazione completa del tessuto macroscopicamente coinvolto dalla malattia e nel raggiungimento di un tessuto sano che permetta una guarigione stabile nel tempo.

Per la completa asportazione del tessuto osseo patologico si rende necessaria l'identificazione della reale estensione del tessuto patologico prima dell'intervento chirurgico, attraverso l'impiego di metodiche radiologiche. Le tecniche chirurgiche per la terapia di MRONJ sono classificabili in: osteoplastica di superficie, curettage osseo dento-alveolare, sequestrectomia, chirurgia resettiva (marginale o segmentale) associata o meno a tecniche ricostruttive ossee. Tutte le tecniche chirurgiche sono associate alla terapia medica, che può essere la sola terapia antisettica e antibiotica, ma anche la biostimolazione tissutale (e.g. ozonoterapia) o l'applicazione di emocomponenti per uso non trasfusionale.

8.4.1 Terapia medica

Terapia antisettica

L'uso di collutori a base di clorexidina è consigliato per la disinfezione del cavo orale in presenza di soluzioni di continuo della mucosa orale, siano esse conseguenti a traumatismo spontaneo o a procedure odontoiatriche-chirurgiche invasive. È altresì consigliabile l'istituzione di un protocollo antisettico di mantenimento con clorexidina 0.12% non alcolica (2 sciacqui/die, 1 settimana/mese) in soggetti affetti da MRONJ che non possano essere sottoposti a protocolli terapeutici ad intento curativo per motivi di comorbidità o terapie antineoplastiche non differibili, sì da limitare l'insorgenza di resistenze batteriche e gli effetti indesiderati della terapia cronica con clorexidina.

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 28 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

Terapia antibiotica

La terapia antibiotica è considerata uno strumento di grande utilità nel trattamento di MRONJ. Gli antibiotici utilizzati nella terapia di MRONJ sono numerosi (i.e. penicilline, cefalosporine, metronidazolo, chinolonici, clindamicina e lincomicina, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, spiromicina); pur tuttavia, non esistono ad oggi prove di efficacia per specifiche molecole, anche in associazione tra loro, nel controllo della componente infettiva di MRONJ e dei segni e sintomi correlati.

La terapia antibiotica in questo PDTA si basa sui seguenti principi:

- utilizzo di associazioni antibiotiche di penicilline (attive contro Gram-negativi e Gram-positivi β -lattamasi resistenti) e metronidazolo (attivo contro anaerobi, particolarmente *Bacteroides* spp. e cocchi gram-positivi), come prima scelta;
- durata della terapia da un minimo di 7 ad un massimo di 14 giorni, a dosaggio pieno;
- via di somministrazione *per os* nel paziente non ospedalizzato; preferibile somministrazione e.v. in caso di ospedalizzazione per complicanze infettive o interventi chirurgici associati;
- molecole alternative (e.g. eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina) da utilizzarsi in caso di allergie a penicilline/cefalosporine, di comprovata inefficacia del trattamento standard, di disturbi legati all'assunzione o di problemi di funzionalità renale.

8.4.2 Sospensione della terapia farmacologica in atto (Therapeutic Drug Holiday)

La sospensione temporanea della terapia con BP dovrebbe essere limitata a casi specifici, programmata dal medico prescrittore del farmaco in accordo con lo specialista della salute orale e con il paziente. La sospensione peri-operatoria della terapia con BP (interruzione a breve termine) a partire dalla settimana prima dell'intervento chirurgico fino alla guarigione completa del sito chirurgico (4-6 settimane dopo l'intervento) sembra una strategia ragionevole con effetti collaterali limitati per ridurre la loro accumulazione ed eventuale tossicità nel sito chirurgico, anche se le prove rimangono insufficienti. A differenza dei BP, il denosumab non si lega all'idrossiapatite e si incorpora nelle ossa; quindi, il turnover osseo si ripristina rapidamente dopo l'interruzione della terapia farmacologica. Alla luce del presunto fenomeno dell'"effetto rebote" e dell'incrementato rischio di fistole arterovenose retiniche in pazienti con osteoporosi, la sospensione temporanea della terapia farmacologica con denosumab è generalmente controindicata nei pazienti che assumono basse dosi di denosumab. Al contrario, il rischio di fistole arterovenose retiniche dopo l'interruzione del denosumab nei pazienti affetti da cancro metastatico sembra essere basso rispetto ai pazienti con osteoporosi, con solo pochi casi presenti in letteratura. È quindi probabile che il trattamento con denosumab possa essere temporaneamente interrotto nei pazienti con una prognosi favorevole che ricevono alte dosi di denosumab, e ripreso in caso di progressione della malattia oncologica.

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 29 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

In letteratura, i dati sulla sospensione della terapia con denosumab sono scarsi, ma sembrerebbe che la sospensione prima dell'intervento chirurgico possa accelerare la risoluzione della MRONJ. La SIPMO e la SICMF considerano una interruzione temporanea di 6 mesi del denosumab una strategia potenzialmente adatta per ridurre l'onere del trattamento chirurgico per i pazienti oncologici affetti da cancro metastatico e con MRONJ. Al contrario, non si raccomanda il ritiro del denosumab come trattamento aggiuntivo non chirurgico. Anche in questo caso, la sospensione della terapia farmacologica con denosumab richiede uno studio accurato e dovrebbe essere valutato caso per caso dal medico prescrittore del farmaco in accordo con lo specialista della salute orale e con il paziente. In caso di sospensione della terapia farmacologica, è indispensabile uno stretto monitoraggio clinico e radiologico per la sicurezza del paziente e per una ripresa tempestiva della terapia oncologica con BMA e/o farmaci AA, se necessario.

Nel caso di pazienti affetti da osteoporosi sottoposti a terapia con basse dosi di denosumab che sviluppano MRONJ, la SIPMO e SICMF ipotizza che un ritardo pianificato di 1 mese della dose programmata di denosumab possa essere sufficiente per consentire operazioni chirurgiche di minore intensità 5 mesi dopo l'ultima somministrazione dello stesso, assicurando allo stesso tempo il beneficio del turnover osseo riattivato sulla capacità di guarigione delle ossa, senza nessun rischio aggiunto.

8.4.3. Accertamenti ematochimici pre-terapia MRONJ

	<i>Tutti i pazienti</i>	<i>Casi selezionati</i>
Emocromo completo	*	
INR	*	
PT	*	
APTT	*	
Glicemia	*	
Sodiemia		*
Potassiemia		*
Albuminemia		*
Elettroforesi		*
Creatinina		*
Bilirubina totale e frazionata		*
Fibrinogeno		*
GOT		*
GPT		*
Fosfatasi alcalina		*
GGT		*
LDH		*
FT3, FT4, TSH		*
Alfafetoproteina		*

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

8.4.4 Terapia medico-chirurgica

L'algoritmo chirurgico SIPMO-SICMF è costituito dall' uso combinato di terapie mediche e tecniche chirurgiche. Il tipo di tecnica chirurgia è in funzione dell'estensione della MRONJ valutabile mediante TC e dal tipo di BMA e/o farmaco AA che il paziente assume (Tabella 3). Le tecniche chirurgiche sono:

- **Osteoplastica di superficie:** una procedura chirurgica minimamente invasiva condotta con pinze ossivore o frese rotanti e senza l'ausilio di anestesia locale, allo scopo di eliminare piccole asperità nel contesto di aree di osso esposto in cavo orale. Questa procedura non richiede lo scollimento di lembi muco-periostei né di sutura; essa è utilizzata in particolare per eliminare traumatismi cronici tra le zone di osso esposto e le mucose orali. L'osteoplastica di superficie è un trattamento meramente palliativo, viene riservato ai casi giudicati non operabili, in associazione alle terapie mediche per il controllo del dolore e dell'infezione.
- **Curettage dento-alveolare:** consiste nell'asportazione chirurgica del tessuto osseo necrotico sino all'identificazione di una superficie ossea sanguinante, seguito dalla chiusura completa del difetto mediante mobilizzazione di un lembo muco-periosteo. Questo intervento prevede che l'osso necrotico non sia ancora separato dall'osso vitale circostante, altrimenti si tratterebbe di una sequestrectomia. L'osso è asportato per strati mediante uso di frese rotanti e, ove disponibili, strumenti a minore invasività (e.g. strumenti piezasonici). L'utilizzo di strumenti scarsamente invasivi offre un teorico vantaggio nella manipolazione del tessuto osseo adiacente alle aree necrotiche.
- **Sequestrectomia:** s'intende pertanto la rimozione chirurgica di un sequestro osseo generalmente interessante il processo alveolare dei mascellari, anche in parte ancora solidale ai tessuti circostanti. Il sequestro osseo consiste in una porzione di osso necrotico, includente o no elementi dentali, che si distacca progressivamente dall'osso circostante che mantiene invece caratteristiche di vitalità.
- **Chirurgia resettiva (con ricovero presso la UOC di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva dell'A.OUP):** s'intende l'asportazione in blocco dell'osso patologico sino ad arrivare a tessuto, verosimilmente e auspicabilmente, normale. Si distinguono due forme di chirurgia resettiva: quella marginale e quella segmentale (a tutto spessore).
 - o La *chirurgia resettiva marginale* consiste nell'asportazione in blocco del tessuto patologico, senza interruzione della continuità anatomica del segmento scheletrico interessato (altrimenti detta "asportazione a cassetto", terminologia di frequente riscontro nella letteratura scientifica italiana).

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 31 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

- Per *chirurgia resettiva segmentale* s'intende l'asportazione in blocco (a tutto spessore) di un segmento scheletrico con interruzione della sua continuità anatomica. L'intervento è eseguito in anestesia generale, in regime di ospedalizzazione. La chirurgia resettiva segmentale porta in sé il concetto di amputazione, ovvero di interruzione della continuità ossea di un segmento scheletrico.

Gli interventi chirurgici sono sempre associati alla terapia antisettica e antibiotica, quest'ultima solitamente si avvale dell'utilizzo di associazioni antibiotiche di penicilline (attive contro Gram-negativi e Gram-positivi β -lattamasi resistenti) e metronidazolo (attivo contro anaerobi, particolarmente *Bacteroides* spp. e cocchi gram-positivi), come prima scelta. La durata della terapia da un minimo di 7 ad un massimo di 14 giorni, a dosaggio pieno e la via di somministrazione *per os* nel paziente non ospedalizzato; preferibile somministrazione e.v. in caso di ospedalizzazione per complicanze infettive o interventi chirurgici associati. Le molecole alternative (e.g. eritromicina, clindamicina o ciprofloxacina) da utilizzarsi in caso di allergie a penicilline/cefalosporine, di comprovata inefficacia del trattamento standard, di disturbi legati all'assunzione o di problemi di funzionalità renale.

Tabella 3. Terapia chirurgica di MRONJ.

Stadio secondo la classificazione SIPMO-SICMF	Pazienti in terapia con alte dosi di BP	Pazienti in terapia con basse dosi di BP
<p>STADIO 1 (MRONJ FOCALE)</p>	<p><i>Chirurgia dento-alveolare:</i> Chirurgia resettiva marginale</p>	<p><i>Chirurgia dento-alveolare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Curettage e sequestrectomia; • Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva
<p>STADIO 2 (MRONJ DIFFUSA)</p>	<p>Chirurgia resettiva segmentale + ricostruzione ossea, quando indicata</p>	<p><i>Chirurgia dento-alveolare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia resettiva marginale; • Chirurgia resettiva segmentale, in caso di recidiva
<p>STADIO 3 (MRONJ COMPLICATA)</p>	<p>Chirurgia resettiva segmentale + ricostruzione ossea, quando indicata</p>	<p>Chirurgia resettiva segmentale + ricostruzione ossea, quando indicata</p>

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

Stadio secondo la classificazione SIPMO-SICMF	Pazienti in terapia con alte dosi di Dmab	Pazienti in terapia con basse dosi di Dmab
<p>STADIO 1 (MRONJ FOCALE)</p>	<p><i>Chirurgia dento-alveolare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Curettage e sequestrectomia; • Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva 	<p><i>Chirurgia dento-alveolare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Curettage e sequestrectomia; • Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva
<p>STADIO 2 (MRONJ DIFFUSA)</p>	<p><i>Chirurgia dento-alveolare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Curettage e sequestrectomia; • Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva 	<p><i>Chirurgia dento-alveolare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Curettage e sequestrectomia; • Chirurgia resettiva marginale, in caso di recidiva
<p>STADIO 3 (MRONJ COMPLICATA)</p>	<p><i>Chirurgia dento-alveolare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia resettiva marginale; • Chirurgia resettiva segmentale, in caso di recidiva 	<p><i>Chirurgia dento-alveolare:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia resettiva marginale; • Chirurgia resettiva segmentale, in caso di recidiva

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	-------------------

8.4.5 Altri tipi di terapie di MRONJ (Terapie di supporto)

Nell'impossibilità o non volontà di sottoporsi al trattamento medico-chirurgico di MRONJ, in letteratura sono presenti altri tipi di terapia di supporto, quali:

- **Biostimolazione mediante Ozonoterapia e mediante Laser-terapia** eseguibili presso la UOSD di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili dell'AOUP.
- **Biostimolazione mediante Ossigenoterapia iperbarica** eseguibile presso l'ambulatorio di Medicina Subacquea ed iperbarica della UO 40.01.4 – camera iperbarica dell'AOUP.

8.5 Valutazione dei risultati e follow-up

La guarigione clinico-radiologica di MRONJ è intesa come l'assenza di sintomi e segni clinici e radiologici di malattia per un periodo pari e non inferiore ai 12 mesi. Ne consegue che la ricomparsa di manifestazioni cliniche e radiologiche associate nei 12 mesi successivi alla terapia chirurgica sia da considerarsi una recidiva e non una nuova localizzazione di ONJ farmaco-relata anche quando si realizzi in aree contigue a quelle trattate. Secondo la SIPMO e la SICMF, le visite di controllo e follow-up andrebbero programmate ogni 4 mesi per i pazienti oncologici con metastasi ossee o mieloma multiplo in terapia con alte dosi di BMA, e ogni 6 mesi per i pazienti con osteoporosi o in terapia con basse dosi di BMA per la prevenzione della CTIBL, eccetto in caso di fatto di rischio locali (e.g., parodontite) per i quali i controlli periodici sarebbero più ravvicinati.

9. SEGNALAZIONE DELLA REAZIONE AVVERSA A FARMACO (ADR)

Gli operatori sanitari, tra cui gli Odontoiatri, nell'ambito del sistema di farmacovigilanza, hanno la responsabilità di segnalare le ADR che rilevano, anche se con un nesso di causalità poco noto o incerto, alle autorità nazionali appropriate e/o al centro di riferimento nazionale con la responsabilità di fornire informazioni generali sui farmaci e per intraprendere azioni normative. Infatti, nel caso della MRONJ, è importante che ogni caso osservato venga segnalato alle autorità di Farmacovigilanza, indipendentemente dal proprio ruolo (prescrittore o specialista della salute orale).

- Il primo passo della segnalazione è costituito dalla corretta compilazione della scheda (Allegato 3). Una scheda incompleta, infatti, non consente di valutare il nesso di causalità tra farmaco e reazione;
- Le schede compilate e firmate, complete di nome, cognome, indirizzo e tel/fax del segnalatore, vanno consegnate o inviate al Responsabile Aziendale di Farmacovigilanza (RAFV) della U.O. di Farmacologia Clinica dell'AOUP;

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 34 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

- Il RAFV “verifica la completezza e la congruità dei dati” e provvede all’inserimento della segnalazione, entro e non oltre sette giorni dalla data del ricevimento della stessa, nella banca dati della Rete di Farmacovigilanza Nazionale” (sito AIFA / NSIS);
- Il RAFV conserva le schede originali di segnalazione ricevute e ne inoltra copia: all’AIFA, alla Regione/Centro Regionale FV.
- AIFA e i Centri regionali di farmacovigilanza entrano in gioco al fine di verificare la correttezza della procedura e per la valutazione e analisi delle segnalazioni.
- A questo punto, le autorità regolatorie nazionali trasmettono regolarmente per via elettronica tutte le segnalazioni di sospette ADR a Eudravigilance (EV), la banca dati europea delle segnalazioni di sospette ADR ai medicinali che sono autorizzati nell’Area economica europea (European Economic Area– EEA).

Il processo di segnalazione delle ADR può avvenire anche online mediante il portale web di AIFA (<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>). Se si procede con la segnalazione online, la piattaforma trasmette automaticamente la segnalazione al responsabile locale di farmacovigilanza (RLFV) della propria struttura di competenza (nel caso dell’operatore sanitario) o dell’ASL/ASP di appartenenza (nel caso del cittadino).

9.1. Iniziative e procedure di AOUP per segnalazione ADR ad AIFA

AOUP è in atto (2024) Capofila del progetto "ADR in Odontoiatria nell'era informatica: dalla segnalazione alla visita specialistica con un click" (supportato con fondi AIFA multiregionali), e ha sviluppato la Piattaforma digitale “Med-Oral”, concepita per il teleconsulto e la segnalazione delle reazioni avverse a farmaci in odontoiatria (ADR-O) (Fig. 3). Questo strumento innovativo è accessibile tramite un'applicazione per smartphone, pensata per coinvolgere medici, odontoiatri e igienisti dentali. La piattaforma ospita un sistema di tele-consulenza online gestito da esperti in medicina orale della UOSD di Medicina Orale con Odontoiatria per pazienti fragili dell’AOUP. Attraverso l'utilizzo dell'app, medici, odontoiatri e igienisti dentali possono richiedere supporto per l'identificazione e la segnalazione ad AIFA delle reazioni avverse a farmaci in odontoiatria. Questa iniziativa non solo intensifica l'efficacia della farmacovigilanza, ma stimola anche l'innovazione nella gestione delle ADR-O. Facilitando la connessione tra i professionisti della salute in zone geografiche remote e i medici specialisti del territorio, si realizza un ponte virtuale senza impatto rilevante sul bilancio sia pubblico che privato dei pazienti.

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 35 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	---	-------------------

Figura 3. Piattaforma MedOral



► PROGETTO FINANZIATO DA FONDO DI FARMACOVIGILANZA ATTIVA AIFA

Piattaforma gratuita di teleconsulto per lesioni orali in pazienti con sospetto di reazioni avverse da farmaci e prodotti topici.

Risposte garantite entro 72 h da esperti della UOSD di Medicina orale del Policlinico di Palermo.
(Link: <https://medoral.policlinico.pa.it>)



**SCANSIONA
IL QR CODE**



 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

10. INDICATORI

Indicatori di processo:

- numero di pazienti che accedono per valutazione e prevenzione della MRONJ prima dell'inizio della terapia con BMA e/o farmaci AA;
- numero di pazienti che accedono per prevenzione della MRONJ durante la terapia con BMA e/o farmaci AA;
- numero di pazienti che accedono per la diagnosi e il trattamento medico-chirurgico della MRONJ.

Indicatori di esito:

- numero di pazienti che accedono per valutazione e prevenzione della MRONJ prima dell'inizio della terapia con BMA e/o farmaci AA che non sviluppano la patologia durante il follow-up;
- numero di pazienti che accedono per prevenzione della MRONJ durante la terapia con BMA e/o farmaci AA che non sviluppano la patologia durante il follow-up;
- numero di pazienti che accedono per la diagnosi e il trattamento medico-chirurgico della MRONJ che non sviluppano recidive.

11. CONSERVAZIONE E DIFFUSIONE

Il Documento approvato e deliberato dalla Direzione Generale, in qualità di committente, viene pubblicato online, seguendo apposita modulistica, sulla intranet aziendale nella sezione Risk Management.

La comunicazione dell'avvenuta pubblicazione viene inserita sulla homepage della intranet aziendale accessibile a tutte le Unità Operative dell'AOUP.

Il PDTA approvato e deliberato viene archiviato in formato cartaceo presso la Direzione Generale insieme con la Delibera di approvazione dello stesso. L'archiviazione digitale del PDTA viene effettuata sulla intranet aziendale nella sezione Risk Management fino alla prima revisione, momento nel quale viene sostituito dalla copia revisionata. La UO Risk Management e Qualità, inoltre, è responsabile della conservazione di una copia cartacea del documento aggiornato.

Data 04 Luglio 2024	Rev.0	Pagina 37 di 46
Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.		

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	--	--------------------------

Per quanto concerne la formazione con riferimento a questo PDTA, si propone alla UOS Formazione, che si occupa degli aspetti legati alla formazione aziendale, di inserire questo PDTA tra le proposte di formazione per il personale medico di AOUP.

12. Documenti inseriti (allegati)

- Mod_PDPA 11/n.1 “nulla osta”
- Mod_PDPA 11/n.2 “Lettera per l’odontoiatra”
- Mod_PDPA 11/n.3 “Scheda di segnalazione delle ADR”

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p>PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p>PDTA N. 11</p>
---	---	-------------------

Mod PDTA 11/n.1



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Dipartimento ad Attività Integrata di Riabilitazione, Fragilità e Continuità Assistenziale

U.O.S. DI MEDICINA ORALE E ODONTOIATRIA PER PAZIENTI A RISCHIO (35.02.0)

Responsabile: Prof. Giuseppina Campisi

 <p>AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA</p> <p>U.O.S. DI MEDICINA ORALE E ODONTOIATRIA PER PAZIENTI A RISCHIO (35.02.0)</p> <p>Responsabile: Prof. Giuseppina Campisi Dirigente Medico I Livello</p> <p>Prof. Giuseppe Pizzo, DDS Dirigente Medico I Livello</p> <p>Dr. Pietro Tuzzo, DDS Dirigente Medico I Livello</p> <p>Dr. Rodolfo Maureri, DDS Dirigente Medico I Livello</p>  <p>SCUOLA DI MEDICINA E CHIRURGIA</p> <p>DIPARTIMENTO DICHRONIS SETTORE DI RICERCA CLINICA IN MEDICINA ORALE "V. MARGIOTTA"</p> <p>Responsabile: Prof. Giuseppina Campisi</p> <p>Prof. G. Pizzo</p> <p>Dot. P. Tuzzo</p> <p>Via del Vespro, 129 90127 PALERMO telefono: 091.5354612 medicinaorale@azienda.unipa.it</p>	<p>Oggetto: PARERE ODONTOIATRICO PER INIZIO CON FARMACI ASSOCIATI ALL'EVENTO AVVERSO DENOMINATO OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI (ONJ)</p> <p>Si certifica che il/la paziente.....</p> <p><input type="checkbox"/> non necessita di alcuna terapia odontoiatrica</p> <p><input type="checkbox"/> necessita di igiene orale professionale</p> <p><input type="checkbox"/> necessita di cure odontoiatriche non invasive eseguibili anche dopo l'inizio del farmaco (indicazioni fornite a mezzo lettera al paziente per suo odontoiatra).</p> <p><input type="checkbox"/> necessita di terapie di chirurgia dento/alveolare indispensabili e improrogabili (indicazioni fornite a mezzo lettera al paziente per suo odontoiatra), finalizzate alla risoluzione di patologie endoparodontali.</p> <p><input type="checkbox"/> data prossimo appuntamento a 4 mesi</p> <p>Nulla-osta ad assumere del/i farmaco/i antiriassorbitivo e/o antiangiogenetico per cui è stato sottoposto a visita:</p> <p><input type="checkbox"/> CONCESSO <input type="checkbox"/> NON CONCESSO</p> <p>In caso di mancata concessione, il paziente sarà rivalutato per il nulla-osta al termine delle terapie indicate all'odontoiatra; si rammenta che è consigliato postergare l'inizio della terapia con farmaci associati al rischio di ONJ 45 gg dopo l'ultima terapia chirurgica effettuata e previo controllo clinico-radiologico atto a valutare l'assenza di processo infettivo in corso.</p> <p><u>Si precisa che l'inizio della somministrazione del farmaco associato ad ONJ è a discrezione dell'oncologo prescrittore, compatibilmente con le condizioni relative alla patologia primaria.</u></p> <p>Secondo protocollo PROMaF (A.O.U.P. Giaccone di Palermo), il/la paziente è stato/a incluso/a in un programma di prevenzione di ONJ, che prevede l'esecuzione di controlli clinici periodici quadrimestrali presso il nostro nosocomio</p> <p>Palermo,</p> <p style="text-align: right;">Firma e timbro del Dirigente Medico</p>
---	--

<p>Data 04 Luglio 2024</p>	<p>Rev.0</p>	<p>Pagina 39 di 46</p>
<p>Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.</p>		



Direzione Generale
Risk Management e Qualità

PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE
OSSA MASCELLARI DA FARMACI

PDTA N. 11

Mod PDTA 11/n.2



AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA

Dipartimento ad Attività Integrata di Riabilitazione, Fragilità e Continuità Assistenziale

U.O.S. DI MEDICINA ORALE E ODONTOIATRIA PER PAZIENTI A RISCHIO (35.02.0)

Responsabile: Prof. Giuseppina Campisi

IMPORTANTE: È INDISPENSABILE UN RISCONTRO SCRITTO A TALE LETTERA DA PARTE DELL'ODONTOIATRA DEL/ DELLA PAZIENTE

MODULO INFORMATIVO PER L'ODONTOIATRA

Il/la sig./sig.ra
(CF

è stato/a inserito/a nel protocollo di prevenzione primaria per
OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI, come da
raccomandazioni pubblicate sul sito WEB* dell'AOUP "P. Giaccone" di
Palermo (PROMAF), si richiede quanto segue:

-
-
-

Porgendo cordiali saluti, si resta a disposizione per ogni eventuale
chiarimento, **RICORDANDO LA NECESSITÀ DI AVERE SUO
RISCONTRO SCRITTO DA CONSEGNARE AL/ALLA PAZIENTE E
PRESENTARE AL PROSSIMO CONTROLLO**
(programmato per il

Palermo

Firma



AZIENDA OSPEDALIERA
UNIVERSITARIA

U.O.S. DI MEDICINA ORALE E
ODONTOIATRIA PER PAZIENTI A
RISCHIO (35.02.0)

Responsabile: Prof. Giuseppina
Campisi

Dirigente: Marina La Malfa

Prof. Giuseppe Pizzo, DDS

Dirigente: Marco Cavata

Dr. Pietro Tozzo, DDS

Dirigente: Marco Cavata

Dr. Roberto Muceddi, DDS

Dirigente: Marco Cavata

Dr. Fortunato Buttacavoli, DDS

Dr. Martina Coppini, DDS

Dr. Gaetano La Mantia, DDS



SCUOLA DI MEDICINA E
CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DICHERONS
SETTORE DI RICERCA CLINICA IN
MEDICINA ORALE
"V. MARGIOTTA"

Responsabile: Prof. Giuseppina
Campisi

Prof. Giuseppe Pizzo

Prof. Olga Di Fede

Dr. Vera Pantarella

Dr. Roberto Muceddi

Dr. Pietro Tozzo

Dr. Fortunato Buttacavoli, DDS

Dr. Martina Coppini, DDS

Dr. Gaetano La Mantia, DDS

Dr. Giuseppe Semerari, DDS

Dr. Monica Bazzano, Prt D

Via del Vespro, 129

90127 PALERMO

telefono 091 6534612

medicinalre@univpa1.unipa.it

Data 04 Luglio 2024

Rev.0

Pagina 40 di 46

Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.



Direzione Generale
Risk Management e Qualità

PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE
OSSA MASCELLARI DA FARMACI

PDTA N. 11

Mod PDTA 11/n.3



**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI**

Inviare al responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza,
all'indirizzo pubblicato sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/responsabili-farmacovigilanza>)

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE

1. INIZIALI (nome - cognome)	2. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	3. DATA DI NASCITA O ETÀ	4.a PESO (kg): 4.b ALTEZZA (cm): 4.c DATA ULTIMA MESTRUAZIONE: 4.d GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> settimana di gestazione:	5. CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE STORIA CLINICA E CONDIZIONI CONCOMITANTI/PREDISPONENTI <i>Nel caso in cui le condizioni cliniche non siano concomitanti è richiesto di specificare le date di inizio e fine delle condizioni preesistenti</i>				

INFORMAZIONI SULLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

7. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE
Descriverle in modo dettagliato nella tabella sottostante

--

REAZIONE AVVERSA	DATA INIZIO	DATA FINE	GRAVITÀ	CRITERIO DI GRAVITÀ*	ESITO**
7.1			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.2			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.3			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.4			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.5			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.6			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		

*In caso di reazione grave è necessario specificare nella colonna "Criterio di gravità" almeno uno dei seguenti valori:

- Decesso
- Ha messo in pericolo di vita
- Ha causato o prolungato il ricovero in ospedale
- Invalidità grave o permanente
- Anomalia congenita/difetto di nascita
- Altra condizione clinicamente rilevante

**Specificare uno dei seguenti valori:

- Non disponibile
- Risoluzione completa II
- Miglioramento
- Non ancora guarito
- Risoluzione con postumi
- Decesso

Data 04 Luglio 2024

Rev.0

Pagina 41 di 46

Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.



Direzione Generale
Risk Management e Qualità

**PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE
OSSA MASCELLARI DA FARMACI**

PDTA N. 11



**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI**

8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO E/O STRUMENTALI RILEVANTI PER LE REAZIONI AVVERSE
Riportare i risultati e le date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti

INFORMAZIONI SUI FARMACI SOSPETTI/INTERAGENTI

9. FARMACO/I SOSPETTO/I INTERAGENTE/I
Indicare il nome del medicinale o del generico. In assenza di questa informazione, indicare il principio attivo. Riportare il numero di lotto del medicinale, con particolare riferimento ai vaccini e ai medicinali biologici

FARMACO A

9.A RUOLO DEL FARMACO:
SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.A.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.A.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:
 USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO
 FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA
 LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE

9.A.3 AZIONI INTRAPRESE:
 IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO
 SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? SÌ NO
 SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO NON DISPONIBILE
 SE NO, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:
 SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?
 DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE

FARMACO B

9.B RUOLO DEL FARMACO:
SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.B.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

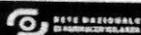
9.B.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:
 USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO
 FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA
 LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE



Direzione Generale
Risk Management e Qualità

**PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE
OSSA MASCELLARI DA FARMACI**

PDTA N. 11



**SCHEDE DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI**

9. B. 3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? SÌ NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE

FARMACO C

9. C RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9. C.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9. C.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO

FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA

LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE

9. C.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? SÌ NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE

FARMACO D

9. D RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9. D.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9. D.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO

FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA

LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE

9. D.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? SÌ NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

Data 04 Luglio 2024

Rev.0

Pagina 43 di 46

Questo documento è di proprietà della A.O.U.P. di Palermo e non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione Generale.

 <p>Direzione Generale Risk Management e Qualità</p>	<p align="center">PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI DA FARMACI</p>	<p align="right">PDTA N. 11</p>
---	---	---------------------------------



**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI**

DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE

INFORMAZIONI SUI FARMACI CONCOMITANTI

10. FARMACO/I CONCOMITANTE/I
Indicare il nome del medicinale o del generico. In assenza di questa informazione, indicare il principio attivo. Riportare il numero di lotto del medicinale, con particolare riferimento per i vaccini e i medicinali biologici.

10.A DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.B DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.C DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.D DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

11. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (Specificare):

DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI

12. DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI
In questa sezione è possibile inserire una breve descrizione del caso, eventuali stati particolari (come, ad esempio, l'allattamento), farmaci utilizzati per curare la reazione o qualsiasi ulteriore informazione rilevante per la reazione avversa.

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

13. INDICARE SE LA REAZIONE SPONTANEA È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI:

Segnalazione spontanea
 Segnalazione da studio

Specificare il tipo di studio:

da usi speciali (uso compassionevole, legge 648/1996, uso terapeutico nominale)
 non interventistico specificare il nome dello studio: _____

14. QUALIFICA DEL SEGNALATORE	15. DATI DEL SEGNALATORE <i>I dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale.</i>
--------------------------------------	---



Direzione Generale
Risk Management e Qualità

**PDTA PER L'OSTEONECROSI DELLE
OSSA MASCELLARI DA FARMACI**

PDTA N. 11



**SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA
A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI**

<p>MEDICO <input type="checkbox"/></p> <p>MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/></p> <p>MEDICO MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/></p> <p>PEDIATRA LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/></p> <p>MEDICO DISTRETTO <input type="checkbox"/></p> <p>FARMACISTA <input type="checkbox"/></p> <p>INFERMIERE <input type="checkbox"/></p> <p>ALTRO <input type="checkbox"/></p> <p>Specificare:</p>	<p>Inserire almeno un recapito tra telefono e indirizzo email</p> <p>NOME E COGNOME:</p> <p>INDIRIZZO:</p> <p>TELEFONO/FAX:</p> <p>E-MAIL:</p> <p>REGIONE:</p> <p>ASL/AZIENDA OSPEDALIERA:</p> <p>DATA DI COMPILAZIONE:</p> <p>FIRMA</p>
--	--

Informative ai sensi dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679

Al sensi del gli artt. del art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 (di seguito anche "GDPR"), l'Agenda Italiana dei Farmaci (di seguito anche "AIFA"), con sede in ROMA, via del Tritone n. 151, in qualità di Titolare, rende noto le finalità e le modalità del trattamento dei dati personali raccolti attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, appostatamente realizzata allo scopo di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci inviate da operatori sanitari, cittadini o altri segnalatori.

I dati sono raccolti, in ottemperanza alla normativa vigente, in particolare al decreto 30 aprile 2015 (Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza ed adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n. 226, legge di mobilità 2012) ed adempiono i compiti e le funzioni attribuiti all'agenzia - in materia di farmacovigilanza - dall'art. 43 della legge 30 settembre 2003, n. 203, con quanto nella l. 24 novembre 2003, n. 176, il trattamento è effettuato per motivi di interesse pubblico rilevante ai sensi dell'art. 3, paragrafo 2 lett g) del Regolamento Europeo 2016/679 e dell'art. 2 e del comma 2 lett. b) del d.lgs 196/2003.

Il conferimento dei dati è condizione necessaria al fine del corretto adempimento, da parte del Titolare, degli obblighi di raccolta e valutazione delle sospette reazioni avverse, come previsto dalla legislazione vigente.

I dati personali saranno conservati per il tempo necessario al perseguimento delle finalità per le quali sono stati raccolti e saranno trattati, attraverso l'utilizzo di strumenti elettronici, esclusivamente da dipendenti e collaboratori autorizzati ed adeguatamente istruiti, nonché per l'adempimento di specifiche attività, da enti esterni pubblici o privati, previamente designati, mediante specifici accordi ai sensi dell'art. 28 del GDPR, responsabili del trattamento. I dati saranno inoltre trasmessi per via elettronica, in ottemperanza agli artt. 12 e 14 del Decreto 30 aprile 2015 alla banca dati Farmovigilanza.

Gli interessati hanno diritto di ottenere dall'Agenda, ratione juris, quanto previsto dalla normativa vigente, l'accesso ai dati personali, la rettifica, la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento, nonché di opporsi al trattamento medesimo (artt. 15 e ss. del GDPR). L'opposizione istata può essere presentata contattando il Titolare all'indirizzo direzione@agenda.gov.it o il Responsabile della protezione dei dati personali responsabileprotezionedati@agenda.gov.it. Gli interessati, ove ritengono che il trattamento effettuato avvenga in violazione di quanto previsto dal Regolamento, hanno inoltre il diritto di proporre reclamo al Garante per la protezione dei dati personali o avanti al competente Autorità giudiziaria.