



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

«Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική»

<< Μελέτη παρατήρησης για την ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης ζολεδρονικού οξέως σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και μεταστατική οστική νόσο >>

<< Long-term use of zoledronic acid in patients with prostate cancer and metastatic bone disease: a safety observation study >>

ΑΝΑΣΤΑΣΙΟΣ ΒΑΓΙΩΝΑΣ

ΑΡ.ΜΗΤΡΩΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: M060616023

Τριμελής Επιτροπή

**Καθηγητής: Ι. Στεφανίδης
Χρ. Δοξάνη**

Καθηγητής: Ηλ. Ζιντζαράς

ΛΑΡΙΣΑ

Σεπτέμβριος 2017

Δείγμα Σελίδας Υπογραφών

Πρωτόκολλο:

Υπεύθυνος εταιρείας για τη μελέτη

Όνοματεπώνυμο:

Ιδιότητα

Υπογραφή

Ημερομηνία

Ο Ερευνητής

Διάβασα το πρωτόκολλο και είμαι σύμφωνος για τη διεξαγωγή αυτής της μελέτης σε συμφωνία με όλους τους όρους του πρωτοκόλλου και με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι.

Υπογραφή

Ημερομηνία

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	3
Συντομογραφίες.....	5
Σύνοψη της μελέτης παρατήρησης	6
Πρόγραμμα αξιολογήσεων.....	9
1.Γενικές πληροφορίες	10
2. Σκεπτικό/ σκοπός της μελέτης	13
3. Σκοποί.....	13
3.1 Κύριοι σκοποί	13
4. Σχεδιασμός της μελέτης	14
5. Πληθυσμός.....	15
5.1 Κριτήρια ένταξης.....	16
5.2 Κριτήρια αποκλεισμού	16
6. Θεραπεία	16
6.1 Φάρμακο που διατίθεται στο εμπόριο	16
6.1.1 Γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες	17
6.1.2 Ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση	18
6.1.3 Χορήγηση	20
6.2 Αρίθμηση των ασθενών	20
6.3 Θεραπεία ασθενών	20
6.3.1 Χορήγηση του φαρμάκου	20
6.3.3 Άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα	21
6.3.4 Διακοπή του φαρμάκου της μελέτης.....	21
6.3.5 Πρόωρη απόσυρση ασθενούς	22
7. Χρονοδιάγραμμα επισκέψεων και αξιολογήσεις	22
7.1 Δημογραφικά/άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών στην έναρξη	22
7.2 Θεραπεία.....	23
7.3 Ασφάλεια	23
7.4. Παρενέργειες	23
7.4.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες	23

7.4. 2 Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες	24
7.4.3. Εργαστηριακές αξιολογήσεις	25
8. Έλεγχος και διαχείριση δεδομένων	25
8.1 Παρακολούθηση του ερευνητικού κέντρου	25
8.2 Συλλογή δεδομένων	26
9. Στατιστικές μέθοδοι και ανάλυση δεδομένων	27
10. Θεσμικό Επιστημονικό Συμβούλιο και/ή Διοικητικό Συμβούλιο (SB/AB) και Ελληνικός Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)	27
10.1 Έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης	28
10.2 Διακήρυξη του Ελσίνκι	28
Βιβλιογραφία	29

Συντομογραφίες

AE	Ανεπιθύμητη ενέργεια
ASCO	Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
BP	Διφωσφονικά
CRF	Έντυπο αναφοράς/καταγραφής περιστατικού
CRO	Συμβαλλόμενος ερευνητικός οργανισμός
ECCO	Ευρωπαϊκό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας
ΕΟΦ	Ελληνικός Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
HCM	Υπερασβεστιαμία λόγω κακοήθειας
NSCLC	Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα
ONJ	Οστεονέκρωση της γνάθου
ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ΣΑΕ	Σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια
SRE	Συμβάματα που σχετίζονται με το σκελετό
ΤΙΗ	Tumor-induced hypercalcemia
Ζολεδρονικό οξύ	1-hydroxy-2-imidazole-1-yl-phosphonoethyl

Σύνοψη της μελέτης παρατήρησης

Φάρμακο	Ζολεδρονικό οξύ
Φάση της μελέτης	IV
Τίτλος της μελέτης	Μελέτη παρατήρησης για την ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησης ζολεδρονικού οξέως σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και μεταστατική οστική νόσο
Γενικές πληροφορίες	Το ζολεδρονικό οξύ είναι ένα αμινο-διφωσφονικό, το οποίο μειώνει τη σκελετική νοσηρότητα που οφείλεται σε ένα μεγάλο εύρος τύπων καρκίνου, αναστέλλοντας την οστεοκλαστική λειτουργία. Πρόκειται για ένα ισχυρό αναστολέα της συνθετάσης του farnesyl-PP, ενός βασικού ενζύμου για την προαγωγή της οδού του μεβαλονικού στα κύτταρα. Προάγει την κυτταρική απόπτωση προλαμβάνοντας την πρενυλίωση των πρωτεϊνών της υπεροικογένειας του RAS. Η συνιστώμενη δόση του ζολεδρονικού οξέος στην πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες που αφορούν τα οστά είναι 4 mg, χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας τουλάχιστον 15 λεπτών κάθε 3 έως 4 εβδομάδες. Το ζολεδρονικό οξύ θεωρείται γενικά καλά ανεκτό από τους ασθενείς. Ωστόσο, έχουν αναφερθεί αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως υποφωσφαταιμία, νεφρική ανεπάρκεια αρθραλγία, μυαλγία, ναυτία, ανορεξία, γριπώδες σύνδρομο και οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ).
Σκοπός/σκεπτικό	Σκοπός αυτής της μελέτης παρατήρησης είναι να αξιολογηθεί η μακροχρόνια ασφάλεια του ζολεδρονικού οξέος σε Έλληνες ασθενείς με μετάσταση στα οστά λόγω καρκίνου του προστάτη. Γενικότερα, οι Έλληνες γιατροί είναι επιφυλακτικοί όσον αφορά τη μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου κυρίως λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνήθως, η θεραπεία διαρκεί περίπου 10 μήνες, ενώ σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες θα μπορούσε να διαρκέσει 24 μήνες, επιτυγχάνοντας μεγαλύτερο θεραπευτικό όφελος.
Σκοποί	- Αξιολόγηση του αριθμού και του τύπου των ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, με ή χωρίς αιτιολογική σχέση με το ζολεδρονικό οξύ. - Καταγραφή του αριθμού των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.
Καταληκτικά σημεία (ασφάλεια)	Επειδή αυτή είναι μια μελέτη παρατήρησης, δεν θα οριστεί κύριο καταληκτικό σημείο. Για την κύρια ανάλυση θα εξεταστούν οι εξής παράμετροι: 1) Αριθμός και τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. 2) Αριθμός των ασθενών που αποσύρθηκαν ή διέκοψαν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.
Σχεδιασμός της μελέτης	Η παρούσα μελέτη είναι μια ανοιχτή, μη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης, η οποία θα παρέχει δεδομένα ασφάλειας που θα συλλεχθούν στη διάρκεια μιας περιόδου θεραπείας 14 μηνών με ζολεδρονικό οξύ. Δεδομένου ότι πρόκειται για μια μελέτη παρατήρησης, δεν επιβάλλεται θεραπευτικό πρωτόκολλο, διαγνωστικές/θεραπευτικές παρεμβάσεις ή αυστηρό χρονοδιάγραμμα επισκέψεων. Η ασφάλεια θα αξιολογείται κατά τη διάρκεια κάθε προγραμματισμένης επίσκεψης για τη χορήγηση του φαρμάκου. Το φάρμακο θα χορηγείται στους ασθενείς σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες της χώρας. Συνολικός αριθμός ασθενών: έως 250 Αριθμός ερευνητικών κέντρων: έως 25 Μέσος όρος αριθμού ασθενών ανά ερευνητικό κέντρο: 10 FPFV: Οκτώβριος 2017
Πληθυσμός	Ασθενείς με τεκμηριωμένη μετάσταση στα οστά από πρωτοπαθή καρκινώματα στον προστάτη, που έχουν λάβει ήδη θεραπεία με ζολεδρονικό

	οξύ σε 10 εγχύσεις στη διάρκεια του τελευταίου έτους και δεν έχουν εμφανίσει σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Όλοι οι ασθενείς που θα ενταχθούν σε αυτή τη μελέτη θα λάβουν θεραπεία σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις του ζολεδρονικού οξέος και σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.
Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού	<p>Κριτήρια ένταξης:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Άνδρες ασθενείς, άνω των 18 ετών, με τεκμηριωμένη μετάσταση στα οστά που προέρχεται από πρωτοπαθή καρκινώματα στον προστάτη, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ για την πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό. 2. Ασθενείς οι οποίοι έχουν ήδη λάβει 10 εγχύσεις ζολεδρονικού οξέος στη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών και πριν την ένταξη στη μελέτη. 3. Γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης από τον ασθενή. <p>Κριτήρια αποκλεισμού</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min). 2. Ασθενείς οι οποίοι έχουν ήδη αναπτύξει ONJ ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της θεραπείας με ζολεδρονικό οξύ. 3. Ασθενείς που έχουν λάβει λιγότερες από 10 εγχύσεις ζολεδρονικού οξέος πριν την ένταξη στη μελέτη παρατήρησης 4. Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με άλλα διφωσφονικά οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν την έναρξη της θεραπείας με ζολεδρονικό οξύ. 5. Ασθενείς που έχουν λάβει 10 εγχύσεις ζολεδρονικού οξέος, αλλά όχι στη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών πριν την ένταξη.
Αρίθμηση ασθενών	Για την ταυτοποίηση των ασθενών που θα συμμετέχουν στη μελέτη, χρησιμοποιούνται αριθμοί. Στον κάθε ασθενή αντιστοιχεί ένας μοναδικός 4ψήφιος αριθμός. Τα δύο πρώτα ψηφία είναι χαρακτηριστικά του ερευνητικού κέντρου και τα 2 τελευταία του ατόμου. Ο αριθμός ερευνητικού κέντρου δίνεται από το σχεδιαστή του πρωτοκόλλου στο ερευνητικό κέντρο. Για να λάβει ο ασθενής τον αριθμό ταυτοποίησης του, πρέπει πρώτα να υπογράψει το έντυπο συγκατάθεσης.
Προμήθεια, προετοιμασία και χορήγηση του φαρμάκου	Το ζολεδρονικό οξύ διατίθεται στο εμπόριο σε μορφή σκόνης 4 mg μαζί με διαλύτη για προετοιμασία διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση (διάρκειας τουλάχιστον 15 λεπτών). Η προετοιμασία και η χορήγηση θα γίνονται σύμφωνα με τις Συνταγογραφικές Πληροφορίες και το Ένθετο Συσκευασίας της χώρας.
Δόση, αγωγή, θεραπευτικός κύκλος	Η χορήγηση του ζολεδρονικού οξέος καθώς και ο καθορισμός της δόσης θα γίνονται σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες που είναι εγκεκριμένες στη χώρα.
Χρονοδιάγραμμα επισκέψεων και αξιολογήσεις	Η συχνότητα χορήγησης του ζολεδρονικού οξέος είναι κάθε 3 ή 4 εβδομάδες. Στην ελληνική πρακτική το ζολεδρονικό οξύ χορηγείται κάθε 4 εβδομάδες. Επομένως, στο χρονοδιάγραμμα επισκέψεων προβλέπεται η μηνιαία συλλογή δεδομένων. Δεδομένου ότι αυτή είναι μια μελέτη παρατήρησης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί διαφορετική συχνότητα χορήγησης. Οι ημερομηνίες των επισκέψεων θα καταγραφούν στο Έντυπο Αναφοράς Περιστατικού.
Ενδιάμεση αξιολόγηση δεδομένων	Προαιρετική, όταν περίπου 50% των ασθενών θα έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία των έως και 14 εγχύσεων.
Στατιστικές μέθοδοι και ανάλυση	Τα δεδομένα από όλα τα ερευνητικά κέντρα, θα συγκεντρωθούν και θα αναλυθούν ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια. Θα καταγραφούν δημογραφικά

δεδομένων	και αρχικά χαρακτηριστικά, τη χρησιμοποίηση του φαρμάκου, καθώς και παρατηρήσεις και μετρήσεις ασφάλειας.
Σημαντικές ημερομηνίες	FPFV: Οκτώβριος 2017 LPFV: Οκτώβριος 2018 LPLV: Δεκέμβριος 2019
Αριθμός ασθενών Αριθμός ερευνητικών κέντρων	Συνολικός αριθμός ασθενών: έως 250 Αριθμός ερευνητικών κέντρων: έως 25 Μέσος όρος αριθμού ασθενών ανά ερευνητικό κέντρο: 10

Πρόγραμμα αξιολογήσεων

Στον Πίνακα 1 συνοψίζονται όλες οι αξιολογήσεις που συνιστώνται σύμφωνα με το εγκεκριμένο ένθετο συσκευασίας του ζολεδρονικού οξέος. Δεδομένου ότι αυτή είναι μια μελέτη παρατήρησης, οι αντίστοιχες επισκέψεις δεν είναι υποχρεωτικές.

Πίνακας 1

Αριθμός επίσκεψης	Έναρξη	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης	X														
Κριτήρια ένταξης/αποκλεισμού	X														
Προβλεπόμενη χορήγηση φαρμάκου και ώρα επίσκεψης		M 1*	M 2*	M 3*	M 4*	M 5*	M 6*	M 7*	M 8*	M 9*	M 10*	M 11*	M 12*	M 13*	M 14*
Δημογραφικά στοιχεία ασθενούς	X														
Ιατρικό ιστορικό	X														
Συγχορηγούμενα φάρμακα, (φάρμακα ρουτίνας)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Οδοντιατρική εξέταση**	X						X						X		
Εργαστηριακές παράμετροι (αν πραγματοποιηθούν)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Ανεπιθύμητες ενέργειες και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ^		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Επίσκεψη αξιολόγησης: Τσεκ-απ ρουτίνας

* Η συχνότητα χορήγησης του ζολεδρονικό οξέος είναι κάθε 3 ή 4 εβδομάδες. Εκτιμάται ότι στη συνήθη ελληνική πρακτική το ζολεδρονικό οξύ θα χορηγείται μηνιαίως, δηλαδή κάθε 4 εβδομάδες. Επομένως, στο χρονοδιάγραμμα επισκέψεων προβλέπεται η συλλογή δεδομένων κάθε μήνα. Ωστόσο, δεδομένου ότι αυτή είναι μια μελέτη παρατήρησης, είναι πιθανό να χρησιμοποιηθεί διαφορετική συχνότητα χορήγησης. Οι ημερομηνίες των επισκέψεων θα καταγραφούν στο Έντυπο Αναφοράς Περιστατικού.

** Η οδοντιατρική εξέταση των ασθενών απαιτείται πριν την έναρξη στη μελέτη σύμφωνα με το κριτήριο αποκλεισμού για ασθενείς χωρίς ONJ και στη συνέχεια συνιστάται ιδιαίτερα κάθε 6 μήνες, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες για την πρόληψη της ONJ. Η οδοντιατρική εξέταση κάθε 6 μήνες θα καταγράφεται στο CRF.

^ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να καταγράφονται στα πρωτότυπα έγγραφα και στο CRF.

1.Γενικές πληροφορίες

Αρκετοί τύποι καρκίνου του ανθρώπου, όπως του μαστού, του πνεύμονα και του προστάτη, έχουν μεγάλη τάση να αναπτύσσουν μετάσταση στα οστά. Ο σκελετός αποτελεί την τρίτη κατά σειρά συχνότητας θέση μεταστάσεων, μετά το ήπαρ και τους πνεύμονες. Η πλειοψηφία των μεταστάσεων προέρχεται από το μαστό (84%), τον προστάτη (50%), το θυρεοειδή (50%), τους πνεύμονες (44%) και τους νεφρούς (37%).

Ο επιπολασμός των μεταστάσεων στα οστά είναι μεγαλύτερος για τον καρκίνο του μαστού και του προστάτη γεγονός που αντικατοπτρίζει τόσο την υψηλή επίπτωση όσο και τη σχετικά μακροχρόνια κλινική πορεία αυτών των όγκων (1). Ο καρκίνος του μαστού και του προστάτη ευθύνονται ίσως για περισσότερο από το 80% των περιστατικών μεταστατικής νόσου στα οστά. Περίπου 80% των ασθενών με πολλαπλό μυέλωμα, με καρκίνο του μαστού και του προστάτη και 40% των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα και της ουροδόχου κύστης αναπτύσσουν μετάσταση στα οστά (2,3). Τα οστά είναι η δεύτερη πιο συχνή θέση απομακρυσμένων μεταστάσεων, που παρατηρούνται στο 7% των ατόμων με NSCLC κατά τη διάγνωση (4).

Η μεταστατική νόσος στα οστά μπορεί να είναι είτε οστεολυτική, είτε οστεοβλαστική είτε «μικτή», η οποία συνδυάζει τόσο οστεολυτικές όσο και

οστεογενετικές αλλοιώσεις. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ορισμένοι οστεοβλαστικοί όγκοι του προστάτη περιλαμβάνουν και λυτικές συνιστώσες (5).

Οι μεταστάσεις στα οστά προκαλούν αναπηρία, καθώς προκαλούν σημαντική νοσηρότητα, με συμβάματα που σχετίζονται με το σκελετό (SRE) — όπως άλγος, μειωμένη κινητικότητα, παθολογικό κάταγμα, συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή των νευρικών ριζών και υπερασβεστιαμία οφειλόμενη σε κακοήθεια (HCM) (6). Τα σχετιζόμενα με το σκελετό συμβάματα οδηγούν σε σημαντική μείωση της λειτουργικής κατάστασης και της ποιότητας ζωής στους ασθενείς.

Οι ασθενείς με μεταστάσεις στα οστά μπορεί να υποφέρουν από ενδεχομένως θανατηφόρα συμβάματα που σχετίζονται με το σκελετό. Παρατηρείται 44% υψηλότερη θνητότητα που σχετίζεται με παθολογικά κατάγματα (7). Η χειρουργική επέμβαση στα οστά απαιτεί παρατεταμένη νοσοκομειακή νοσηλεία, ενώ επίσης μπορεί να αυξήσει τη θνητότητα. Η ακτινοθεραπεία στα οστά μπορεί να οδηγήσει σε μυελοκαταστολή, πανκυτταροπενία και πνευμονίτιδα (8). Η συμπίεση του μυελού των οστών είναι πολύ επώδυνη και μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη πάρεση ή παραπληγία. Η χρόνια χρήση ναρκωτικών για αναλγησία είναι απαραίτητη, αλλά έχει επίσης ανεπιθύμητες ενέργειες (9,10,11). Η υπασβεστιαμία λόγω κακοήθειας μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια, κώμα ή θάνατο. Η παρουσία μετάστασης στα οστά υποδηλώνει γενικά νόσο τελικού σταδίου, στην οποία η ίαση δεν είναι πλέον εφικτή και απαιτείται παρηγορητική θεραπεία (12). Μετά από κάθε τύπο SRE έχουν αναφερθεί μειώσεις σε πολλούς λειτουργικούς τομείς της σχετιζόμενης με την υγεία και την ποιότητα ζωής (13). Στη διάρκεια του ECCO 2005, οι Saad et al. παρουσίασαν μελέτη που έδειχνε ότι η πρόληψη των SRE είναι μείζονος σημασίας, δεδομένου ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν ένα πρώτο SRE έχουν διπλάσιες πιθανότητες να εμφανίσουν και επόμενα SRE, ενώ τα παθολογικά κατάγματα σχετίζονται με μειωμένη επιβίωση (8).

Τα διφωσφονικά (BP), όπως το ζολεδρονικό οξύ, έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τη σκελετική νοσηρότητα σε ένα μεγάλο εύρος τύπων καρκίνου που πλήττουν τα οστά (14,15,16). Το ζολεδρονικό οξύ (1-hydroxy-2-imidazole-1-yl-phosphonoethyl) είναι ένα αμινο-BP και ένας ισχυρός αναστολέας της συνθετάσης της farnesyl-PP, ενός ενζύμου βασικού για την προαγωγή της οδού του μεβαλονικού στα κύτταρα. Η αναστολή της οδού του μεβαλονικού από το ζολεδρονικό οξύ προλαμβάνει την πρενυλίωση των πρωτεϊνών της υπεροικογένειας

του RAS και, συνεπώς, αναστέλλει τη δράση τους. Οι πρωτεΐνες της υπεροικογένειας του RAS είναι βασικές για τη λειτουργία και την επιβίωση των κυττάρων και έτσι το ζολεδρονικό οξύ οδηγεί τα κύτταρα σε απόπτωση. Επίσης, η αναστολή της συνθετάσης της farnesyl-PP οδηγεί σε συσσώρευση της Isopentenyl-PP, η οποία μαζί με την AMP σχηματίζει Appri, ένα τοξικό ανάλογο της ATP, που επίσης μπορεί να προαγάγει την κυτταρική απόπτωση. Είναι φανερό ότι το ζολεδρονικό οξύ μπορεί να οδηγήσει τις οστεοκλάστες και τα καρκινικά κύτταρα σε απόπτωση μέσω τουλάχιστον δύο διακριτών οδών (17,18). *In vitro* ευρήματα δείχνουν ότι το ζολεδρονικό οξύ μπορεί να ασκήσει αντινεοπλασματικές δράσεις επάγοντας απόπτωση και αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό, την προσκόλληση, τη διήθηση και την αγγειογένεση των νεοπλασματικών κυττάρων (19). Το ζολεδρονικό οξύ έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει την κυτταρική αύξηση και προάγει τον αποπτωτικό θάνατο των κυττάρων σε συμπαγείς όγκους στον άνθρωπο (20). *In vivo* ευρήματα δείχνουν ότι το ζολεδρονικό οξύ μπορεί να αναστείλει την προκαλούμενη οστεόλυση, όπως μαρτυράται από τις μειώσεις των επιπέδων ορού των οστεολυτικών δεικτών και τις επακόλουθες μειώσεις του νεοπλασματικού φορτίου (19).

Σύμφωνα με τις Πρακτικές Κατευθυντήριες Οδηγίες της ASCO για τη χρήση των BP στο πολλαπλό μύελωμα, τα BP πρέπει να χρησιμοποιούνται σε μηνιαία βάση για 24 μήνες και στη συνέχεια να εξετάζεται η διακοπή τους σε ασθενείς με νόσο που ανταποκρίνεται ή σταθερή νόσο και να ξαναρχίζει η χορήγηση BP αν ο ασθενής έχει SRE (21). Σύμφωνα με τη Δήλωση Ομοφωνίας της Mayo Clinic, τα BP πρέπει να χρησιμοποιούνται για δύο χρόνια σε ασθενείς σε φάση επιπέδωσης (plateau) και στη συνέχεια η συχνότητά τους να αλλάζει σε χορήγηση κάθε 3 μήνες στους ασθενείς που χρειάζονται ενεργό θεραπεία (22).

2. Σκεπτικό/ σκοπός της μελέτης

Παρόλο που το ζολεδρονικό οξύ έχει αποδειχθεί καλά ανεκτό από τους ασθενείς, η χρήση του σχετίζεται με ορισμένες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως οστεονέκρωση της γνάθου (ONJ) και νεφρική ανεπάρκεια. Σκοπός της παρούσας μελέτης παρατήρησης είναι να αξιολογηθεί η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης του ζολεδρονικού οξέος σε Έλληνες ασθενείς με μεταστατική νόσο στα οστά, η οποία προέρχεται από καρκίνο του προστάτη. Οι διαφορές στην κλινική πρακτική, καθώς και στις συνθήκες του περιβάλλοντος ή τις κοινωνικές συνήθειες μπορεί να μεταβάλλουν (ή να μη μεταβάλλουν) τα σχήματα ασφαλείας στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με ζολεδρονικό οξύ στην Ελλάδα, κάτι το οποίο θα μπορούσε να είναι χρήσιμη πληροφορία για τους Έλληνες γιατρούς. Οι ανησυχίες για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να μειώνουν το χρόνο της θεραπείας με ζολεδρονικό οξύ, καθώς και το αναμενόμενο όφελος που θα είχαν οι ασθενείς από την 24μηνιαία χρήση του φαρμάκου, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Με αυτήν την προοπτική, θα ήταν χρήσιμο τόσο για τους γιατρούς όσο και για τους ασθενείς τους να διασαφηνιστεί η ασφάλεια της μακροχρόνιας χρήσης του ζολεδρονικού οξέος και αυτός είναι ο κύριος σκοπός αυτής της μελέτης παρατήρησης.

3. Σκοποί

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να αξιολογηθεί η ασφάλεια του ζολεδρονικού οξέος σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λαμβάνουν θεραπεία για μετάσταση στα οστά για την περίοδο μεταξύ της 11^{ης} και της 24^{ης} έγχυσης, της επιθυμητής διάρκειας θεραπείας βάσει των διεθνών κατευθυντηρίων οδηγιών με την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς έχουν λάβει ήδη 10 εγχύσεις κατά το προηγούμενο έτος πριν την έναρξη του πρωτοκόλλου.

3.1 Κύριοι σκοποί

Οι κύριοι σκοποί αυτής της μελέτης είναι:

- Να καθοριστούν ο αριθμός και ο τύπος των ανεπιθύμητων ενεργειών και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, με ή χωρίς αιτιολογική σχέση με το ζολεδρονικό οξύ.
- Να καθοριστεί ο αριθμός των ασθενών που διακόπτουν τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

4. Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη είναι μια ανοιχτή, μη τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και μεταστατική νόσο στα οστά, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ σύμφωνα με την πρακτική ρουτίνας και τις συστάσεις που δίνονται στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος. Η μελέτη θα διαρκέσει 1 έτος, από τον Οκτώβριο του 2017 έως τον Οκτώβριο του 2018. Όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν λάβει θεραπεία με 10 μηνιαίες εγχύσεις ζολεδρονικού οξέος πριν την ένταξη στη μελέτη, κατά τους τελευταίους 12 μήνες. Η θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ θα συνεχιστεί έως ότου χορηγηθούν έως συνολικά 24 εγχύσεις, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (μία έγχυση κάθε 3-4 εβδομάδες) (21,23). Η μελέτη θα ολοκληρωθεί όταν θα έχει χορηγηθεί η 24^η έγχυση ή η συμπλήρωση 12 μηνών από τη έναρξη της μελέτης (όποιο συμβάν επέλθει πρώτο) και ο ασθενής θα υποβληθεί σε παρακολούθηση για 30 ημέρες μετά την τελευταία έγχυση. Οι ασθενείς που έχουν προηγουμένως αντιμετωπιστεί με άλλα διφωσφονικά θα αποκλειστούν. Το ζολεδρονικό οξύ δεν πρέπει να συνταγογραφηθεί με σκοπό τη στρατολόγηση ασθενών στη μελέτη παρατήρησης. Δεν θα γίνει προμήθεια του φαρμάκου της μελέτης. Το ζολεδρονικό οξύ θα συνταγογραφηθεί και θα χρησιμοποιηθεί στο πλαίσιο της ετικέτας που είναι εγκεκριμένη στην Ε.Ε. Η διάρκεια της θεραπείας που θα συμπεριληφθεί στην αξιολόγηση θα είναι 12 μήνες, δηλαδή η απαιτούμενη περίοδος για τη λήψη έως και 14 εγχύσεων.

Στα κλινικά κέντρα που θα συμμετέχουν σε αυτήν τη μελέτη θα συσταθεί έντονα να ακολουθήσουν τις συστάσεις για την πρόληψη της ONJ. (24, 25,26). Δεδομένου ότι οι ασθενείς θα είναι ήδη υπό θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ πριν την ένταξή τους στη μελέτη, δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν εκ των προτέρων οδοντιατρικές

μετρήσεις. Οι ασθενείς που είχαν εκ των προτέρων αντιμετώπιση οδοντικών διαταραχών πριν την έναρξη της θεραπείας με BP θα πρέπει να το δηλώσουν στο CRF.

Στους ασθενείς που εντάσσονται στη μελέτη θα δοθούν έντονες συστάσεις να ακολουθήσουν τις οδηγίες πρόληψης της ONJ:

1. να αποφεύγουν τις επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες
2. να τηρούν καλή στοματική υγιεινή
3. να ζητούν οδοντική φροντίδα συντήρησης κάθε έξι (6) μήνες

Η οδοντιατρική εξέταση κάθε 6 μήνες θα καταγράφεται στα CRF των ασθενών.

5. Πληθυσμός

Έως 250 ασθενείς με τεκμηριωμένη μετάσταση στα οστά από πρωτοπαθή καρκίνο του προστάτη, οι οποίοι είναι κατάλληλοι και έχουν ήδη λάβει θεραπεία με 10 εγχύσεις ζολεδρονικού οξέως κατά το τελευταίο έτος και οι οποίοι δεν έχουν εμφανίσει σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια. Για τον υπολογισμό του μεγέθους του δείγματος της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από τον Π.Ο.Υ. (27), λόγω ελλείψεως επίσημων στοιχείων στην Ελλάδα και το εργαλείο υπολογισμού Open Epi calculator (28). Ο υπολογισμός στηρίχθηκε στην επίπτωση, που είναι 3244 νέοι ασθενείς κάθε χρόνο, και το διάστημα εμπιστοσύνης ορίστηκε στο 95%. Διακόσιοι πενήντα ασθενείς είναι ο μέγιστος αριθμός που θα συμπεριληφθεί σε αυτήν τη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς που θα ενταχθούν στη μελέτη θα λάβουν θεραπεία σύμφωνα με τις εγκεκριμένες ενδείξεις του ζολεδρονικού οξέως και σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (21).

5.1 Κριτήρια ένταξης

1. Άνδρες ασθενείς, άνω των 18 ετών, με τεκμηριωμένη μετάσταση στα οστά που προέρχεται από πρωτοπαθή καρκινώματα στον προστάτη, οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ για την πρόληψη συμβαμάτων που σχετίζονται με το σκελετό.
2. Ασθενείς οι οποίοι έχουν ήδη λάβει 10 εγχύσεις ζολεδρονικό οξύ στη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών και πριν την ένταξη στη μελέτη.
3. Γραπτή συγκατάθεση κατόπιν ενημέρωσης από τον ασθενή.

5.2 Κριτήρια αποκλεισμού

1. Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης < 60 ml/min).
2. Ασθενείς οι οποίοι έχουν ήδη αναπτύξει ONJ ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω της θεραπείας με ζολεδρονικό οξύ (π.χ. υπασβεστιαμία).
3. Ασθενείς που έχουν λάβει λιγότερες από 10 εγχύσεις ζολεδρονικού οξέος.
4. Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με άλλα διφωσφονικά οποιαδήποτε χρονική στιγμή πριν την έναρξη της θεραπείας με ζολεδρονικό οξύ.
5. Ασθενείς που έχουν λάβει 10 εγχύσεις με ζολεδρονικό οξύ, αλλά όχι στη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών πριν την ένταξη.

6. Θεραπεία

6.1 Φάρμακο που διατίθεται στο εμπόριο

Το ζολεδρονικό οξύ διατίθεται στο εμπόριο και συνοδεύεται από εγκεκριμένες συνταγογραφικές πληροφορίες, στις οποίες μπορούν να ανατρέχουν οι ιατροί – ερευνητές καθόλη τη διάρκεια της μελέτης παρατήρησης.

6.1.1 Γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πίνακας 1

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται κατά σειρά συχνότητας, με τη συχνότερη να αναφέρεται πρώτα, βάσει της ακόλουθης σύμβασης: πολύ συχνή ($\geq 1/10$), συχνή ($\geq 1/100$, $< 1/10$), όχι συχνή ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), σπάνια ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), πολύ σπάνια ($< 1/10.000$), συμπεριλαμβανομένων των μεμονωμένων αναφορών.

<i>Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος</i>	Συχνή: Αναιμία Όχι συχνή: Θρομβοκυτταροπενία, λευκοπενία Σπάνια: Πανκυτταροπενία
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	Συχνή: Κεφαλαλγία Όχι συχνή: Ζάλη, παραισθησία, διαταραχές της γεύσης, υπαισθησία, υπεραισθησία, τρόμος
<i>Ψυχιατρικές διαταραχές</i>	Όχι συχνή: Άγχος, διαταραχές του ύπνου Σπάνια: Σύγχυση
<i>Οφθαλμικές διαταραχές</i>	Συχνή: Επιπεφυκίτιδα Όχι συχνή: Θαμπή όραση Πολύ σπάνια: Ραγοειδίτιδα, επισκληρίτιδα
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</i>	Συχνή: Ναυτία, έμετος, ανορεξία Όχι συχνή: Διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, στοματίτιδα, ξηροστομία
<i>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου</i>	Όχι συχνή: Δύσπνοια, βήχας
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	Όχι συχνή: Κνησμός, εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου του ερυθριματώδους και κηλιδώδους εξανθήματος), αυξημένη εφίδρωση
<i>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</i>	Συχνή: Οστικό άλγος, μυαλγία, αρθραλγία, γενικευμένο άλγος Όχι συχνή: Μυϊκές κράμπες
<i>Καρδιαγγειακές διαταραχές</i>	Όχι συχνή: Υπέρταση, υπόταση Σπάνια: Βραδυκαρδία
<i>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</i>	Συχνή: Νεφρική ανεπάρκεια Όχι συχνή: Οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αιματοουρία, πρωτεϊνουρία
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	Όχι συχνή: Αντίδραση υπερευαισθησίας Πολύ σπάνια: Αγγειονευρωτικό οίδημα
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	Συχνή: Πυρετός, γριππώδες σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένων των εξής: κόπωση, ρίγη, αίσθημα κακουχίας και έξαψη) Όχι συχνή: Εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, αντιδράσεις, στο σημείο

<i>Παθολογικές εργαστηριακές τιμές</i>		της ένεσης (όπως άλγος, ερεθισμός, οίδημα, σκλήρυνση), στηθάγχη, αύξηση βάρους)
	Πολύ συχνή:	Υποφωσφαταιμία
	Συχνή:	Αύξηση κρεατινίνης αίματος και κρεατινίνης ορού, υπασβεστιαμία
	Όχι συχνή:	Υπομαγνησιαίμια, υποκαλσιαιμία
	Σπάνια:	Υπερκαλσιαιμία, υπερνατρίαίμια

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Στη διάρκεια της χρήσης του μετά την έγκρισή του έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης (κυρίως στις γνάθους) και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, υπόταση που οδηγεί σε συγκοπτικό επεισόδιο ή κατάρριψη του κυκλοφορικού, ιδίως σε ασθενείς με υποκείμενους παράγοντες κινδύνου, κολπική μαρμαρυγή, υπνηλία, βρογχοσυστολή, αναφυλακτική αντίδραση/καταπληξία και κνίδωση. Επειδή αυτές οι αναφορές προέρχονται από πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους και υπόκεινται σε παράγοντες σύγχυσης, είναι δύσκολο να αξιολογηθεί η αιτιολογική σχέση και να εκτιμηθεί η επίπτωση των συμβαμάτων.

6.1.2 Ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικές

Οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν πριν τη χορήγηση του ζολεδρονικού οξέος προκειμένου να εξασφαλιστεί ότι είναι κατάλληλα ενυδατωμένοι. Η υπερβολική ενυδάτωση πρέπει να αποφεύγεται στους ασθενείς με κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας. Οι κλασικές μεταβολικές παράμετροι που σχετίζονται με υπερασβεστιαίμια, όπως τα επίπεδα ασβεστίου, φωσφορικού και μαγνησίου στον ορό, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά μετά την έναρξη της θεραπείας με ζολεδρονικό οξύ. Αν παρατηρηθεί υπασβεστιαίμια, υποφωσφαταιμία ή υπομαγνησιαίμια, μπορεί να απαιτηθεί βραχυχρόνια θεραπεία με συμπληρώματα. Οι ασθενείς με μη αντιμετωπισμένη υπερασβεστιαίμια γενικά έχουν κάποιο βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας και επομένως προτείνεται προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας.

Νεφρική ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με ΤΠΗ και με ενδείξεις επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται κατάλληλα και να ελέγχεται αν το πιθανό όφελος της θεραπείας με ζολεδρονικό οξύ είναι μεγαλύτερο από τον πιθανό κίνδυνο.

Όπως και με άλλα διφωσφονικά, το ζολεδρονικό οξύ έχει σχετιστεί με αναφορές για νεφρική δυσλειτουργία.

Ηπατική ανεπάρκεια

Καθώς υπάρχουν περιορισμένα μόνο κλινικά δεδομένα σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, δεν μπορούν να δοθούν ειδικές συστάσεις γι' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Οστεονέκρωση της γνάθου

Σε ασθενείς με καρκίνο, που λαμβάνουν θεραπεία με διφωσφονικά, συμπεριλαμβανομένου του ζολεδρονικού οξέος, έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς λάμβαναν επίσης χημειοθεραπεία και κορτικοστεροειδή. Η πλειοψηφία των αναφερθέντων περιστατικών σχετίστηκαν με οδοντιατρικές διαδικασίες, όπως εξαγωγή οδόντος. Πολλοί ασθενείς είχαν σημεία τοπικής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένης της οστεομυελίτιδας. Πριν τη θεραπεία με διφωσφονικά σε ασθενείς με συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου (π.χ. καρκίνο, χημειοθεραπεία, κορτικοστεροειδή, κακή στοματική υγιεινή) θα πρέπει να γίνεται οδοντιατρική εξέταση με κατάλληλη οδοντιατρική φροντίδα.

Στη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αποφύγουν τις επεμβατικές οδοντιατρικές διαδικασίες, αν είναι δυνατό.

Μυοσκελετικό άλγος

Σπάνια έχει αναφερθεί σοβαρό και περιστασιακά εξουθενωτικό άλγος στα οστά, τις αρθρώσεις και/ή τους μύς σε ασθενείς που λαμβάνουν διφωσφονικά συμπεριλαμβανομένου και του ζολεδρονικού οξέος. Ο χρόνος για την έναρξη των συμπτωμάτων ποικίλλει.

6.1.3 Χορήγηση

Στη χώρα μας, το ζολεδρονικό οξύ διατίθεται στο εμπόριο σε μορφή σκόνης των 4 mg διαλύτη για διάλυμα προς έγχυση.

6.2 Αρίθμηση των ασθενών

Κάθε ασθενής στη μελέτη παρατήρησης θα ταυτοποιείται με ένα μοναδικό 4ψήφιο αριθμό ασθενούς, ο οποίος είναι συνδυασμός του 2ψήφιου αριθμού κέντρου και του 2ψήφιου αριθμού ατόμου. Ο αριθμός κέντρου δίνεται από το σχεδιαστή του πρωτοκόλλου στο ερευνητικό κέντρο. Στο CRF, θα εμφανίζονται επίσης τα αρχικά του ασθενούς. Μετά την υπογραφή του εντύπου συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, ο ασθενής θα λαμβάνει το μοναδικό αριθμό ασθενούς.

6.3 Θεραπεία ασθενών

Το ζολεδρονικό οξύ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από κλινικούς γιατρούς με εμπειρία στη χορήγηση ενδοφλέβιων διφωσφονικών. Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς θα λαμβάνουν θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ ενδοφλεβίως έως τον μέγιστο αριθμό εγχύσεων 14 εγχύσεις ή έως παρακολούθηση 12 μηνών, όποιο από τα δύο επέλθει πρώτα. Είκοσι οκτώ ημέρες μετά την τελευταία έγχυση, θα πραγματοποιηθεί μια τελική επίσκεψη για αξιολόγηση της ασφάλειας. Σε κάθε επίσκεψη θα πραγματοποιούνται αξιολογήσεις της ασφάλειας, σύμφωνα με τη συνήθη πρακτική. Δεν θα πραγματοποιηθούν επιπλέον αξιολογήσεις αποκλειστικά για τους σκοπούς αυτής της μελέτης.

6.3.1 Χορήγηση του φαρμάκου

Η χορήγηση του ζολεδρονικού οξέος θα γίνεται κατά την κρίση του ερευνητή και βάσει των πληροφοριών που παρέχονται στις συνταγογραφικές πληροφορίες του φαρμάκου. Η εγκεκριμένη δόση του ζολεδρονικού οξέος είναι 4 mg, διαλυμένα σε 100 ml ορού, χορηγούμενη ενδοφλεβίως επί τουλάχιστον 15 λεπτά, κάθε τρεις

έως τέσσερις εβδομάδες. Η δόση προσαρμόζεται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες χορήγησης του φαρμάκου.

6.3.3 Άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα

Η συγχωρηγούμενη θεραπεία θα καταγράφεται στο CRF. Σύμφωνα με τις συνταγογραφικές πληροφορίες του ζολεδρονικού οξέος συνιστάται να μη χορηγείται οποιοδήποτε άλλο φάρμακο που επηρεάζει τον μεταβολισμό του ασβεστίου ή των οστών, διότι κάτι τέτοιο μπορεί να επηρεάσει την ασφάλεια του φαρμάκου. Συνιστάται, οι ασθενείς να λαμβάνουν από του στόματος συμπλήρωμα ασβεστίου 500 mg και πολυβιταμινούχο σκεύασμα που περιέχει 400 IU βιταμίνης D καθημερινά. Αυτή η σύσταση βασίζεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένη απορρόφηση οστού και, επομένως, μια κατάσταση "πεινασμένων οστών" παρόμοια με αυτήν της σοβαρής οστεοπόρωσης (29).

6.3.4 Διακοπή του φαρμάκου της μελέτης

Σκοπός αυτής της μελέτης παρατήρησης είναι να συλλεχθούν δεδομένα ασφάλειας από την κλινική χρήση του ζολεδρονικού οξέος. Για τους ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με ζολεδρονικό οξύ εξαιτίας ΑΕ, η συλλογή δεδομένων θα συνεχίζεται έως την αποδρομή της ΑΕ. Όλες οι παρεκκλίσεις από την κανονική φαρμακοθεραπεία, καθώς και η προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας, θα καταγράφονται στο CRF. Όλα τα δεδομένα που προκύπτουν έως τη διακοπή της συμμετοχής στη μελέτη θα αναλύονται και τα αίτια της διακοπής θα καταγράφονται. Όλοι οι ασθενείς που παρακολουθούνται στη μελέτη και οι οποίοι θα έχουν λάβει τουλάχιστον μία έγχυση ζολεδρονικό οξύ θα συμπεριληφθούν στην κύρια ανάλυση.

6.3.5 Πρόωρη απόσυρση ασθενούς

Οι ασθενείς μπορούν να αποσυρθούν αυτοβούλως από τη μελέτη ή να αποσυρθούν από τον ερευνητή βάσει της κρίσης του ερευνητή, οποιαδήποτε στιγμή. Αν ο ασθενής αποσυρθεί ή αν δεν προσέλθει στις επισκέψεις, ο ερευνητής θα πρέπει να καθορίσει και να καταγράψει την κύρια αιτία για την πρόωρη απόσυρση του ασθενούς από τη μελέτη παρατήρησης.

7. Χρονοδιάγραμμα επισκέψεων και αξιολογήσεις

Στη μελέτη αυτή προβλέπεται ότι το ζολεδρονικό οξύ θα χορηγείται μία φορά κάθε τέσσερις εβδομάδες ή κάθε τρεις εβδομάδες αναλόγως με το συγχορηγούμενο ογκολογικό θεραπευτικό σχήμα, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες και τις συνταγογραφικές πληροφορίες που ισχύουν στη χώρα. Δεδομένα θα συλλέγονται κάθε μήνα ή κατά την επίσκεψη του ασθενούς για θεραπεία. Όλες οι παρεκκλίσεις από τη θεραπεία θα καταγράφονται στο CRF. Στη διάρκεια της αρχικής επίσκεψης, θα καταγράφονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του ασθενούς και το ιατρικό του ιστορικό. Στη διάρκεια όλων των επισκέψεων, θα καταγράφονται οι εξής παράμετροι στο CRF:

- Χορήγηση του φαρμάκου της μελέτης.
- Συγχορηγούμενες θεραπείες (αν υπάρχουν) και περιοδικότητα χορήγησης.
- Εργαστηριακά δεδομένα (αν πραγματοποιηθούν εργαστηριακές εξετάσεις).
- Ανεπιθύμητες ενέργειες (αν υπάρχουν).

7.1 Δημογραφικά/άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών στην έναρξη

Θα συλλέγονται οι εξής πληροφορίες:

- Ηλικία, φυλή.
- Ιατρικό ιστορικό/ χαρακτηριστικά της νόσου.

- Προηγούμενες 10 εγχύσεις της θεραπείας με ζολεδρονικό οξύ.
- Απουσία νεφρικής ανεπάρκειας.
- Απουσία ONJ.

7.2 Θεραπεία

Η δόση του ζολεδρονικού οξέος θα καταγράφεται από τον ερευνητή και/ή το προσωπικό της μελέτης – θα περιλαμβάνεται η αρχική δόση του φαρμάκου, καθώς και οποιεσδήποτε αλλαγές στη δόση.

7.3 Ασφάλεια

Η αξιολόγηση της ασφάλειας περιλαμβάνει παρακολούθηση και καταγραφή όλων των ανεπιθύμητων ενεργειών (ΑΕ) και των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών (ΣΑΕ), καθώς και έλεγχο και καταγραφή των ζωτικών παραμέτρων και των αποτελεσμάτων της εξέτασης των ασθενών στα πρωτότυπα έγγραφα και στο CRF σε τακτική βάση.

7.4. Παρενέργειες

7.4.1 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ως «ανεπιθύμητη ενέργεια» ορίζεται η εμφάνιση (ή επιδείνωση τυχόν προϋπάρχοντος) ανεπιθύμητου σημείου, συμπτώματος ή ιατρικής κατάστασης, που συμβαίνει μετά την έναρξη της μελέτης, ακόμη και αν το συμβάν θεωρείται ότι δεν σχετίζεται με το υπό μελέτη φάρμακο. Οι νόσοι που υπήρχαν πριν την έναρξη της μελέτης θα πρέπει να θεωρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες μόνο αν η εξέλιξή τους επιδεινωθεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες, οι προηγούμενες και συνυπάρχουσες νόσοι που υπήρχαν πριν την έναρξη της θεραπείας με το φάρμακο που μελετάται πρέπει να καταγράφονται στις σελίδες που αφορούν τις προηγούμενες και συνυπάρχουσες νόσους στο CRF.

Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών πρέπει να ανιχνεύεται με μη άμεσες ερωτήσεις στον ασθενή σε κάθε επίσκεψη στη διάρκεια της μελέτης παρατήρησης. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν επίσης να ανιχνευθούν όταν αναφέρονται αυθόρμητα από τον ασθενή στη διάρκεια των επισκέψεων ή μεταξύ των επισκέψεων ή μέσω φυσικής εξέτασης, εργαστηριακού ελέγχου ή άλλων αξιολογήσεων. Τα παθολογικά αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων ή άλλων πρόσθετων εξετάσεων είναι ανεπιθύμητες ενέργειες μόνο αν προκαλούν κλινικά συμπτώματα, αν ο γιατρός τα θεωρεί κλινικώς σημαντικά ή αν απαιτούν θεραπεία. Θα πρέπει να καταγράφονται στο CRF στη σελίδα για τις ανεπιθύμητες ενέργειες, με την ονομασία των συμπτωμάτων ή των διαγνώσεων που σχετίζονται με αυτές.

Θα πρέπει να καταγράφονται οι εξής πληροφορίες:

- Τύπος συμβάματος (πλήρης περιγραφή).
- Διάρκεια συμβάματος (ημερομηνία έναρξης και λήξης).
- Ένταση (ήπια, μέτρια, σοβαρή).
- Τύπος ενεργειών που έγιναν και αποτελέσματα της θεραπείας.
- Σχέση του συμβάματος με το φάρμακο που μελετάται (πιθανή/μη πιθανή).
- Τα μέτρα που ελήφθησαν (π.χ. αναπροσαρμογή δόσης, διακοπή χορήγησης, κλπ).
- Η σοβαρότητα της ΑΕ (ναι ή όχι).

Η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών θα πρέπει να συνεχίζεται έως την αποδρομή τους.

7.4. 2 Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

συ

Η σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (ΣΑΕ) είναι ένα ανεπιθύμητο σύμπτωμα ή νόσος που πληροί ένα (ή περισσότερα) από τα παρακάτω κριτήρια:

1. Προκαλεί θάνατο ή είναι απειλητική για τη ζωή.
2. Απαιτεί εισαγωγή σε νοσοκομείο ή παράταση της τρέχουσας νοσοκομειακής νοσηλείας.

3. Προκαλεί μόνιμη ή σημαντική αναπηρία/ανικανότητα.
4. Συνιστά συγγενή ανωμαλία/ διαμαρτία διάπλασης.
5. Είναι κλινικά σημαντική διότι μπορεί να θέτει σε κίνδυνο τον ασθενή και μπορεί να απαιτεί συντηρητική ή χειρουργική θεραπεία προκειμένου να προληφθούν οι εκβάσεις που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες θα καταχωρούνται στο CRF. Αντίθετα, οι ΣΑΕ πρέπει να αναφέρονται ανεξάρτητα από την πιθανή αιτιολογική σχέση. Όλες οι πληροφορίες για τις ΣΑΕ συλλέγονται και καταγράφονται στο Έντυπο Αναφοράς Σοβαρών Ανεπιθύμητων Ενεργειών. Ο ερευνητής πρέπει να αξιολογήσει και να καταγράψει τη σχέση κάθε ΣΑΕ με το ζολεδρονικό οξύ, να συμπληρώσει το Έντυπο Αναφοράς ΣΑΕ στα αγγλικά και να στείλει το συμπληρωμένο, υπογεγραμμένο έντυπο μέσα σε 24 ώρες στην εταιρεία που είναι υπεύθυνη για την κυκλοφορία του φαρμάκου.

7.4.3. Εργαστηριακές αξιολογήσεις

Όλα τα εργαστηριακά δεδομένα που αποκτώνται από τη συνήθη καθημερινή κλινική πρακτική θα καταγράφονται στο CRF. Ειδικότερα, στο βαθμό που το S-ασβέστιο και το διορθωμένο ως προς τη λευκωματίνη ασβέστιο παρακολουθούνται στη συνήθη πρακτική, οι παράμετροι αυτοί παρακολουθούνται για να ανιχνευθεί τυχόν εμφάνιση κλινικά σημαντικής υπασβεστιαμίας. Σημαντικές εργαστηριακές παράμετροι παρακολούθησης αποτελούν επίσης η καταγραφή της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού και η διακύμανση της αλκαλικής φωσφατάσης.

8. Έλεγχος και διαχείριση δεδομένων

8.1 Παρακολούθηση του ερευνητικού κέντρου

Ο ερευνητής πρέπει να τηρεί πρωτότυπα έγγραφα για κάθε ασθενή στη μελέτη παρατήρησης, στα οποία θα περιλαμβάνονται οι σημειώσεις του περιστατικού και

των επισκέψεων (ιατρικά αρχεία νοσοκομείου ή κλινικής) που θα περιέχουν τα δημογραφικά στοιχεία και οι ιατρικές πληροφορίες, τα εργαστηριακά δεδομένα και τα αποτελέσματα οποιωνδήποτε άλλων εξετάσεων ή αξιολογήσεων. Όλες οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στα CRF θα πρέπει να μπορούν να βρεθούν σε αυτά τα πρωτότυπα έγγραφα στο αρχείο του ασθενούς. Ο ερευνητής πρέπει επίσης να φυλάσσει το πρωτότυπο έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης, υπογεγραμμένο από τον ασθενή (υπογεγραμμένο αντίγραφο δίδεται στον ασθενή).

Ο ερευνητής οφείλει να δίνει στον εκπρόσωπο της εταιρείας που χορηγεί το φάρμακο πρόσβαση σε όλα τα σχετικά πρωτότυπα έγγραφα, προκειμένου αυτός να επιβεβαιώσει ότι συμφωνούν με τις καταχωρήσεις στο CRF.

8.2 Συλλογή δεδομένων

Ο ερευνητής θα πρέπει να καταχωρεί τις πληροφορίες που απαιτούνται από το πρωτόκολλο στα Έντυπα Αναφοράς Περιστατικού, τα οποία τυπώνονται σε τριπλότυπο χαρτί χωρίς καρμπόν. Οι επιτηρητές πεδίου θα ελέγχουν την πληρότητα και την ακρίβεια των καταχωρήσεων στα Έντυπα Αναφοράς Περιστατικού και θα δίνουν οδηγίες στο προσωπικό του ερευνητικού κέντρου για τις απαραίτητες διορθώσεις ή προσθήκες. Τα Έντυπα Αναφοράς Περιστατικού προωθούνται στο κέντρο Υποδοχής Ιατρικών Εγγράφων του Οργανισμού Κλινικής Έρευνας (CRO) από τους επιτηρητές πεδίου ή από το ερευνητικό κέντρο, ενώ ένα αντίγραφο φυλάσσεται στο ερευνητικό κέντρο. Μόλις τα Έντυπα Αναφοράς Περιστατικού ληφθούν από τον CRO, η λήψη τους καταγράφεται, το πρωτότυπο τοποθετείται στα Κεντρικά Αρχεία και το αντίγραφο χωρίς καρμπόν προωθείται στο αρμόδιο προσωπικό διαχείρισης ιατρικών δεδομένων για επεξεργασία. Όλα τα Έντυπα Αναφοράς Περιστατικού που αποστέλλονται στον CRO από τα ερευνητικά κέντρα ελέγχονται κατά τη λήψη τους για τυχόν αναφορά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών

9. Στατιστικές μέθοδοι και ανάλυση δεδομένων

Προγραμματίζεται να συνδυαστούν τα δεδομένα από τα ερευνητικά κέντρα που συμμετέχουν σε αυτό το πρωτόκολλο, έτσι ώστε να υπάρχει επαρκής αριθμός ασθενών για τη στατιστική ανάλυση.

Τα δεδομένα θα συνοψιστούν όσον αφορά τα δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά και τις παρακολουθήσεις και μετρήσεις που σχετίζονται με την ασφάλεια. Δεν θα χρησιμοποιηθεί αυστηρό πρόγραμμα επισκέψεων, προκειμένου να αντικατοπτρίζεται η φύση αυτής της μελέτης παρατήρησης. Η ανάλυση δεδομένων θα πραγματοποιηθεί με χρήση επιδημιολογικών στατιστικών μεθόδων. Θα ελεγχθεί αν η ασφάλεια, δηλ. η εμφάνιση παρενεργειών σοβαρών ή μη, και σκελετικών συμβαμάτων (SRE), συσχετίζεται με την ηλικία, τον αριθμό εγχύσεων που έχουν λάβει οι ασθενείς και την έκταση των μεταστάσεων. Τα δημογραφικά και αρχικά χαρακτηριστικά θα αναλυθούν περιγραφικά, με πίνακες συχνοτήτων (N, %). Ο χρόνος μέχρι την εμφάνιση παρενεργειών θα αναλυθεί με τη δοκιμασία Kaplan-Meier. Για την εξάρτηση του χρόνου εμφάνισης παρενεργειών από την ηλικία, τη θεραπεία και το στάδιο της νόσου θα χρησιμοποιηθεί το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox. Η σχέση μεταξύ του είδους των παρενεργειών και της χορήγησης του φαρμάκου θα εξεταστούν με τη δοκιμασία χ^2 . Προαιρετικά μπορεί να γίνει ενδιάμεση αξιολόγηση των δεδομένων όταν περίπου 50% των ασθενών θα έχουν ολοκληρώσει τη θεραπεία των έως και 14^{ων} εγχύσεων, δεδομένου ότι για την αντίστοιχη επιδημιολογική μελέτη δεν απαιτείται κάτι τέτοιο.

10. Θεσμικό Επιστημονικό Συμβούλιο και/ή Διοικητικό Συμβούλιο (SB/AB) και Ελληνικός Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ)

Πριν την πραγματοποίηση αυτής της μελέτης, το πρωτόκολλο και το προτεινόμενο έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης θα ελεγχθούν από το SB/AB του Ιδρύματος στο οποίο θα πραγματοποιηθεί η μελέτη και από τον ΕΟΦ.

Υπογεγραμμένες δηλώσεις, με αναγραφή της ημερομηνίας υπογραφής, των εγκρίσεων του SB/AB και του ΕΟΦ θα σταλούν στο σχεδιαστή πριν την έναρξη της μελέτης.

10.1 Έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης

Κάθε ασθενής πρέπει να ενημερώνεται ότι η συμμετοχή στη μελέτη είναι εθελοντική και ότι μπορεί να αποσυρθεί από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή και ότι η απόσυρση της συγκατάθεσής του δεν θα επηρεάσει στη συνέχεια την ιατρική του θεραπεία ή τη σχέση του με τον θεράποντα ιατρό του.

Το κείμενο της συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης θα δοθεί στον ασθενή γραπτώς και δεν θα περιέχει τεχνική ορολογία. Ο ασθενής θα πρέπει να διαβάσει και να εξετάσει τη δήλωση πριν την υπογράψει και αναγράψει την ημερομηνία υπογραφής και θα πρέπει να λάβει αντίγραφο του υπογεγραμμένου εντύπου. Κανένας ασθενής δεν επιτρέπεται να ενταχθεί στη μελέτη χωρίς προηγούμενη λήψη της συγκατάθεσής του.

Το έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης είναι μέρος του πρωτοκόλλου και πρέπει να υποβάλλεται στο SB/AB και στον ΕΟΦ για έγκριση μαζί με το πρωτόκολλο.

10.2 Διακήρυξη του Ελσίνκι

Ο ερευνητής οφείλει να πραγματοποιήσει τη μελέτη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι για τα ανθρώπινα δικαιώματα.

Βιβλιογραφία

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P(2006) Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol.* **18**:581-592
2. Harvey HA, Cream LR (2007) Biology of bone metastases: causes and consequences. *Clin Breast Cancer Suppl* **1**:S7-S13
3. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser T, Mihatsch M (2000) Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1.589 patients *Human Pathology* **31**: 578-583
4. Quint LE, Tummala S, Brisson LJ, Francis IR, Krupnick AS, Kazerooni EA, Iannettoni MD, Whyte RI, Orringer MB (1996) Distribution of distant metastases from newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg.* **62**:246-250
5. Chirgwin JM, Guise TA (2000) Molecular mechanisms of tumor–bone interactions in osteolytic metastases. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* **10**: 159–178
6. Coleman RE (2001) Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev.* **27**:165-176
7. Jacofsky, Haidukewych GJ (2004) Management of pathologic fractures of the proximal femur: state of the art. *J Orthop Trauma* **18**:459-469
8. Saad F, et al. Presented at: ECCO; October 30-November 3, 2005; Paris, France. Abstract 1265
9. Coleman RE (1997) Skeletal complications of malignancy. *Cancer* **80** (suppl):1588-1594
10. Abrahm JL Assessment and treatment of patients with malignant spinal cord compression (2004) *J Support Oncol.* **2**:377-388
11. Hanks GW (1991) Opioid-responsive and opioid-non-responsive pain in cancer. *Br Med Bull* **47**:718-731
12. Mundy GR (1997) Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* **80**:1546-1556
13. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, Schulman KA (2005) The significance of skeletal-related events for the health-

related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Onc.* **16**:579-584

14. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein MA, Coleman RE, Reitsma DJ, Chen BL, Seaman JJ (2003) Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* **98**:1735-1744
15. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B (2002) Zoledronic acid reduces skeletal complications in patients with hormone-refractory prostate carcinoma metastatic to bone: a randomized, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* **94**:1458-1468
16. Coleman RE (2002) The Clinical Use of Bone Resorption Markers In Malignant Bone Disease. *Cancer* **94**: 2521-2533
17. Green JR (2004) Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* **9** Suppl 4:3-13
18. Konstantinopoulos PA, Karamouzis MV, Papavassiliou AG (2007) Post-translational modifications and regulation of the RAS superfamily of GTPases as anticancer targets. *Nat Rev Drug Discov.* **6**:541-555
19. Green JR (2003) Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* **97** (suppl 3):840-847
20. Tassone P, Tagliaferri P, Viscomi C, Palmieri C, Caraglia M, D'Alessandro A, Galea E, Goel A, Abbruzzese A, Boland CR, Venuta S (2003) Zoledronic acid induces antiproliferative and apoptotic effects in human pancreatic cancer cells in vitro. *Br J Cancer.* **88**:1971-1978
21. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, Flynn PJ, Halabi S, Jagannath S, Orłowski RZ, Roodman DG, Twilde P, Anderson K (2007) American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.* **25**:2464-72
22. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Bergsagel PL, Fonseca R, Reeder CB, Stewart AK, Roy V, Dalton RJ, Carr AB, Kademani D, Keller EE, Viozzi CF, Kyle RA. (2006) Mayo clinic consensus

- statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* **81**:1047-53
23. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, Crinò L, Dirix L, Gnant M, Gralow J, Hadji P, Hortobagyi GN, Jonat W, Lipton A, Monnier A, Paterson AH, Rizzoli R, Saad F, Thürlimann B.(2008) Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* **19**(3):420-32
 24. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, Altmeyer A, Csermak-Renner K, McGrath L, Lantwicki L, Hohneker JA (2007) Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients *Crit Rev Oncol Hematol* **62**(2):148-52
 25. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E (2009) Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* **20**:137-45
 26. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A (2009) Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* **20**:117-20
 27. http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table?mode=cancer&mode_population=continents&population=300&sex=0&canцер=29&type=0&statistic=0&prevalence=0&color_palette=default
 28. <http://www.openepi.com/SampleSize/SSPropor.htm>
 29. Kitchin B, Morgan S.(2003) Nutritional considerations in osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2003 Jul;15(4):476-80.