

*sanipan*

**RAPPORTO FINALE DELLE  
VALUTAZIONI CLINICHE NEL TRATTAMENTO  
DELL'OSTEONECROSI DELLE MASCELLE  
CON DISPOSITIVO MEDICO SANIPAN OZOSAN<sup>®</sup> GEL  
ED OZOSAN<sup>®</sup> INSUFFLATORE**

***TRATTAMENTO DELL'OSTEONECROSI DELLE MASCELLE IN PAZIENTI  
CON METASTASI OSSEE TRATTATI CON BISFOSFONATI***

Sponsor della sperimentazione:

Sanipan S.r.l. con sede in Via Manzoni, 10 – 21050 Clivio (VA)

La sperimentazione è stata autorizzata dal Comitato Scientifico e di Bioetica della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano e si è svolta presso detto istituto, identificata con il nr. INT 01/07 del 29.12.2006

Autorizzazione del Ministero della Salute n. 663

Settembre 2010

Il presente rapporto è redatto in conformità alle norme UNI EN ISO 14155-1:2003

*Sanipan S.r.l. – Via A. Manzoni n. 10 – 21050 Clivio (VA)*  
*Tel. +39.0332.488372 Fax 0332.1893737*  
*[www.sanipan.it](http://www.sanipan.it) - e-mail [info@sanipan.it](mailto:info@sanipan.it)*

# **RAPPORTO FINALE DELLE VALUTAZIONI CLINICHE NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEONECROSI DELLE MASCELLE CON DISPOSITIVO MEDICO SANIPAN OZOSAN<sup>®</sup> GEL ED OZOSAN<sup>®</sup> INSUFFLATORE**

## **C.2 – Pagina del Titolo**

- A) TRATTAMENTO DELL'OSTEONECROSI DELLE MASCELLE IN PAZIENTI CON METASTASI OSSEE TRATTATI CON BISFOSFONATI: STUDIO PRELIMINARE**
- B) Nel presente studio è stato utilizzato ozono veicolato in situ (lesioni ONJ in cavo orale) da dispositivi medici Sanipan Ozosan<sup>®</sup> Gel ed Ozosan<sup>®</sup> insufflatore
- C) Sponsor della sperimentazione è Sanipan S.r.l. con sede in Via Manzoni, 10 – 21050 Clivio (VA)
- D) La sperimentazione è stata autorizzata dal comitato Scientifico e di Bioetica della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano e si è svolta presso detto istituto sito in Via G. Venezian n. 1. L'autorizzazione è la nr. INT 01/07 del 29.12.2006; Autorizzazione del Ministero della Salute n. 663
- E) Le presenti note sono redatte in conformità alle norme UNI EN ISO 14155-1:2003
- F) settembre 2010
- G) Autori Prof. Carla Ida Ripamonti, Dott. Massimo Maniezzo, Prof. Enrico Cislighi, Dott. Roberto Ghiringhelli

## **C.3 - Sintesi**

### **ABSTRACT**

Il nostro gruppo di lavoro si dedica ormai da alcuni anni allo studio delle ONJ, lesioni osteonecrotiche dei mascellari che possono instaurarsi in pazienti sottoposti a trattamenti con bisfosfonati.

Abbiamo dimostrato che un controllo odontoiatrico sistematico e preventivo, che porti alla bonifica del cavo orale che possa necessitare di cure nei 24 mesi successivi all'inizio di terapia con bisfosfonati, induce a una riduzione del 75% del rischio di comparsa di ONJ. (Ripamonti et al. Annals of Oncology 2009).

Inoltre abbiamo studiato la possibilità di trattamento dei pazienti che avevano sviluppato la lesione osteonecrotica.

Partendo dai dati presenti in letteratura e dalle conoscenze sviluppate presso la nostra unità odontostomatognatica, che da molti anni supporta l'attività di trattamento oncologico dei pazienti che si rivolgono alla Fondazione IRCCS INT di Milano, con particolare riferimento alle situazioni osteonecrotiche da RT, abbiamo deciso di non affrontare il trattamento delle ONJ con la sola chirurgia resettiva + antibiotico profilassi.

La presenza del bisfosfonato, attivo nel metabolismo osseo, è, probabilmente, la causa della formazione e della persistenza nel tempo dell'osteonecrosi. Abbiamo quindi pensato di affrontare il problema studiando un trattamento che prevedesse il tamponamento dell'effetto indesiderato prodotto dal bisfosfonato a livello locale, lasciandone comunque inalterate le proprietà terapeutiche sistemiche.

Abbiamo quindi rivolto la nostra attenzione verso la capacità ossidativa dell'ozono medicale da sintesi di ossigeno, applicando tale molecola a livello del cavo orale in modo differente per le diverse tipologie di lesione che venivano presentandosi alla nostra attenzione.

Abbiamo utilizzato un gel saturato di O<sub>3</sub> e stabilizzato (Ozosan® Gel) refrigerato, nella terapia delle lesioni di "piccole dimensioni".

Abbiamo utilizzato un processo di insufflazione dinamica di O<sub>3</sub> da sintesi di ossigeno (Ozosan® Insufflatore) per il trattamento delle lesioni "di grandi dimensioni o con localizzazioni plurifocali"

## PAZIENTI

Dal dicembre 2007 sono stati arruolati pazienti che presentavano i seguenti requisiti:

- Diagnosi di malattia neoplastica
- Presenza di metastasi scheletriche
- Diagnosi di ONJ in corso (per comparsa spontanea o successiva a manovre odontoiatriche)
- Dimensioni della lesione ONJ inferiori ai 2,5 cm con particolare attenzione alla profondità della lesione  $\leq 0,5$  cm
- Dimensioni della lesione ONJ  $\geq 2,5$  cm con profondità  $\geq 0,5$  cm o con localizzazioni plurifocali
- Pazienti in buone condizioni cliniche generali

Nei dieci giorni precedenti all'inizio del trattamento tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia antibiotica per controllare al meglio la situazione di sovrainfezione batterica presente sulle aree osteonecrotiche.

Il trattamento delle lesioni è consistito in 10 applicazioni di Ozosan® Gel - Sanipan sull'area osteonecrotica, ad un intervallo di 3 giorni.

## METODO

Lo studio di fase I e II disegnato secondo Simon prevede almeno 1 risposta sui primi 9 casi per continuare il reclutamento sino a 24 pazienti.

La guarigione di 3 pazienti sul totale dei pazienti trattati è da considerare quale obiettivo raggiunto di pieno successo.

Il concetto di successo terapeutico è stato predeterminato come scomparsa radiologica della lesione Osteonecrotica e ricostituzione morfofunzionale dei tessuti mucosi.

E' stato fissato anche un criterio di risposta parziale che, a fronte della riepitelizzazione mucosa, prevede la presenza di osso osteonecrotico in situ al termine dei trattamenti con Ozosan® Gel e Ozosan® Insufflatore e avrebbe quindi richiesto la rimozione chirurgica dell'osso necrotico, senza comparsa di recidiva dopo l'asportazione dell'area lesa.

**TOTALE CASI ARRUOLATI NEL PROTOCOLLO  
TERAPEUTICO SPERIMENTALE DI TRATTAMENTO ONJ**

- sono stati arruolati n. 34 pazienti dei quali:

n. 10 IN TERAPIA CON OZOSAN® GEL

n. 24 IN TERAPIA CON OZOSAN® INSUFFLATORE DA OSSIGENO MEDICALE

**C. 4 - Sommario**

TRATTAMENTO DELL'OSTEONECROSI DELLE MASCELLE IN PAZIENTI TRATTATI  
CON BISFOSFONATI MEDIANTE OZONO MEDICALE GASSOSO ED IN SOSPENSIONE  
OLEOSA

STUDIO DI FASE 1 DI TOSSICITA'

STUDIO DI FASE 2 DI EFFICACIA

Prof. Enrico Cislaghi e Dott. Massimo Maniezzo  
Consulenza Odontostomatologica  
Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori - Milano

Prof.ssa Carla Ida Ripamonti  
Struttura Semplice Dipartimentale di  
Cure di Supporto al Paziente Oncologico  
Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori - Milano

Dott. Roberto Ghiringhelli  
Direttore Scientifico  
Sanipan S.r.l. – Clivio (VA)

## TRATTAMENTO CON OZOSAN® GEL

Paz	Age Gender (F-M)	Primary Cancer	1° Contatto	Data T 1	T guarigione T 10	ONJ classificati on *	Follow up CTR NED
1	74 F	LNH	23/11/2005	21/11/07	T 4 01/12/07	3A	ESP RIEP 10/12/08
2	54 F	Mammella	30/05/2007	21/11/07	T 10 09/02/08	4B	ESP RIEP 10/01/2010
3	77 F	Mammella	27/06/2007	09/01/08	T 4 19/01/08	3A	ESP RIEP 27/02/08
4	73 M	?	09/01/2008	09/01/08	T 4 19/01/08	4A	ESP RIEP 22/04/2008
5	? F	?	09/01/2008	23/01/08	T 10 09/04/08	3A	ESP RIEP 16/04/08
6	? M	Mieloma multiplo	27/09/2006	12/01/08	T 3 23/01/08	2A	ESP RIEP 07/05/08
7	53 M	Mammella	24/11/2006	23/01/08	T 3 30/01/08	2A	OSS RIEP 08/10/08
8	71 M	Mieloma multiplo	10/01/2007	30/01/08	T 10 01/03/08	3A	OSS RIEP 29/10/08
9	59 M	Mammella	16/11/2005	16/02/08	T 3 27/02/08	3A	ESP RIEP 23/04/08
10	62 M	Mammella	27/02/2008	27/02/08	T 4 19/03/08	3A	ESP RIEP 07/05/08

F female M male

- 1** : Espulsione spontanea GUARITA
- 2** : Espulsione spontanea GUARITA
- 3** : Espulsione spontanea GUARITA
- 4** : Progressione Neoplastica deceduto per malattia
- 5** : Progressione Neoplastica deceduto per malattia
- 6** : Ritornato in Algeria persi contatti
- 7** : Progressione Neoplastica deceduto per malattia
- 8** : Riassorbimento e riepitelizzazione GUARITA
- 9** : Espulsione spontanea GUARITA
- 10** : Espulsione spontanea GUARITA

### TRATTAMENTO CON OZOSAN® INSUFFLATORE

Paz	Gender (F-M) Age	Primary Cancer	1° Contatto	Data T 1	T guarigione T 10	ONJ classificati on *	Follow up CTR NED
11	M 73	Ca Prostat + MTS	02/07/08 ONJ 02/06	11/02/09	04/03/09 T3 stabile	4 A	Ter Interr irreperibile
12	M 53	Ca Polm + MTS	15/10/08 ONJ 07/08	14/03/09	25/07/09 Res Chirug. INT	4 A	Resecato 17/12/09 Bene ned (Santini)
13	F 70	K mamm + MTS	01/01/07 ONJ 24/10/07	08/04/09	13/05/09 T7 esp+riep	4 A	17/06/09 Bene NED
14	F 74	K mamm + MTS	27/09/06 ONJ 11/03/09	08/04/09	22/04/09 T4 esp+riep	4 A	23/03/10 Bene NED
15	M 41	<u>Osteoporosi</u> <b>aledronato</b>	11/03/09 REC 10/08 Res ONJ	08/04/09	09/04/10 T 12rec rimoz chir INT	4 A REC	04/06/10 Bene ned
16	M 64	Ca Prostat+ MTS	22/05/08 ONJ 01/08	09/05/09 T17 29/07/09	T3bis 05/03/10 Meta cer	4 B	Sospeso x meta cerebrali
17	M 65	Mieloma	ONJ15/04/09 No visit Dent INT	09/05/09	13/06/09 T9 esp+ riep	4 A	29/07/09 Bene NED
18	M 60	Ca Prost + MTS	03/10/07 ONJ 07/01/09	11/03/09	29/04/09 T12 stab	4 A	13/05/09 Ultimo ctr Mai resecato
19	M 64	Ca Prost + MTS	23/05/07 ONJ 01/06	18/07/07	09/07 Res Chir	4 A	08/04/09 Bene NED
20	F 49	K mamm + MTS	18/06/08 rec Res ONJ 12/07	17/01/09	25/03/09 T16 Res ONJ	4 A REC	05/02/010 Bene NED
21	M 79	K Polm + MTS	01/10/08 ONJ 03/08	10/01/09	07/03/09 T15 mult esp+riep	4 B	08/06/010 Bene NED Riab prot
22	F 80	K mamm + MTS	01/10/08 ONJ 01/07	21/01/09	interr	4 B REC	Terapia Interr DEC 04/09
23	F 67	K mamm + MTS	30/01/08 ONJ 10/07	21/01/09	08/07/09 T19 Bis Res chir 00/08/09	4 B	15/01/010 Bene NED

24	F 66	<u>Osteoporosi</u>	17/12/08 Rec 04/08 Res ONJ	24/01/09	12/02/09 Ter Interr	4 A REC	Ter Interr
25	M 79	K mamm bil + MTS	30/01/08 ONJ 10/07	31/01/09	28/03/09 T9 esp + riep DX	4 B	23/05/09 Interr Prog neopl non tratt SX
26	F 51	K mamm + MTS	17/12/09 ONJ 04/08	25/02/09	02/05/09 Deced	4 A	Deceduta prog neoplast
Paz	Gender (F-M) Age	Primary Cancer	1° Contatto	Data T 1	T guarigione T 10	ONJ classificati on *	Follow up CTR NED
27	F 47	K mamm + MTS	30/04/08 ONJ 05/11/08	11/02/09	23/05/09 IN CORSO	4 A	Deced terapia non terminabile 15/01/010
28	M 63	K polm+ MTS	22/04/09 ONJ22/04/09	03/06/09	22/06/09 T6	4A	29/07/09 Bene ned
29	M	Ca Prost + MTS Zometa	18/12/09 ONJ 10/08	22/01/10	09/03/10 T10	4A	16/04/10 Bene ned
30	F	<u>Osteoporosi</u> <b>Fosamax</b>	08/01/10 ONJ 10/08	26/01/10	09/03/10 T16	4A	20/04/10 Bene ned
31	F	K Mamm + MTS Zometa	05/10/09 ONJ 01/09	15/01/10	09/04/10 T 15	4A	01/06/10 Bene ned
32	M	K Polm + MTS Zometa	08/01/10 ONJ 05/09	16/02/10	09/04/10 T8	4A	07/05/10 Bene ned
33	F	K mamm + MTS Zometa	08/10/09 ONJ 01/09	15/01/10	12/03/10 T9	4B	18/05/10 Bene ned
34	F	K mamm + MTS Zometa	18/12/09 ONJ 05/09	26/01/10	12/03/10 T 10	4A	16/04/10 Bene ned

F female M male

**11:** Il Paziente interrompe terapia e non è più contattabile ai numeri telefonici che possediamo la malattia neoplastica all'ultimo contatto era in progressione rapida

**12:** Il paziente viene resecato ad agosto 2009, non possiedo dati follow-up

**13:** espulsione + riepitelizzazione GUARITA

**14:** espulsione + riepitelizzazione GUARITA

**15:** Resezione chirurgica GUARITO

**16:** Trattamento sospeso per metastasi cerebrali

- 17:** espulsione + riepitelizzazione **GUARITO**
- 18:** Dopo trattamento insufflativo lesione stabile, non secrezione purulenta, programmata resezione chirurgica al 15/01/2010 non risulta essere stata eseguita la resezione chirurgica paziente probabilmente deceduto per progressione neoplastica.
- 19:** Asportazione chirurgica sequestro osseo **GUARITO**
- 20:** Asportazione chirurgica sequestro osseo **GUARITA**
- 21:** espulsione + riepitelizzazione **GUARITO**
- 22:** Deceduta per progressione Neoplastica contatto telefonico con il marito
- 23:** Paziente con lesione mandibolare plurifocale ai quadranti posteriori ultimate insufflazioni luglio 2009 con resezione in agosto. Follow-up 15/01/010 bene non evidenza di recidive
- 24:** 12/02/09 Interruzione del trattamento (per richiesta della paziente) dopo puntata ipertensiva, paziente trattenuta INT sotto controllo non difficoltà respiratorie non reazioni mucose avverse
- 25:** Paziente con lesione mandibolare quadranti posteriori della mandibola 38-35 48-45. Viene trattata emimandibola dx con espulsione e riepitelizzazione. La malattia neoplastica va in progressione, difficoltà respiratorie per il paziente, si decide di soprassedere alla seconda parte di trattamento.
- 26:** 02/05/09 Deceduta per progressione neoplastica contatto telefonico con il marito Paziente proveniente da Cagliari in terapia a Roma Dott. Santini
- 27:** interrotto per progressione di malattia
- 28:** riepitelizzazione senza espulsione **GUARITO**
- 29:** Resezione chirurgica 12/03/10 **GUARITO**
- 30:** Resezione chirurgica 09/04/10 **GUARITA**
- 31:** Resezione chirurgica 09/04/10 **GUARITA**
- 32:** Resezione chirurgica 09/04/10 **GUARITO**
- 33:** Resezione chirurgica 12/03/10 **GUARITA**
- 34:** Resezione chirurgica 12/03/10 **GUARITA**

Pazienti arruolati nello studio TRATTAMENTO GASSOSO 24 (11-34), dei quali 6 per motivi differenti hanno interrotto il trattamento prima del termine senza possibilità di valutazione degli effetti del trattamento

N. 16 pazienti attualmente liberi da malattia a trattamento terminato con espulsione dell'area necrotica e riepitelizzazione mucosa o con resezione chirurgica.

I casi hanno richiesto un diverso numero di applicazioni viste le dimensioni, la localizzazione singola o plurima delle lesioni.

N. 16 pazienti attualmente liberi da malattia trattata con modalità insufflativa di cui, hanno subito rimozione chirurgica dell'osso necrotico, mobilizzato o demarcato, 11 pazienti e 5 pazienti sono guariti con espulsione spontanea di uno o più frammenti di osso necrotico con conseguente riepitelizzazione mucosa delle aree mascellari o mandibolari interessate.

2 pazienti hanno avuto situazioni peculiari:



1 caso (B. F.) è giunto fino al termine delle applicazioni con frammento osseo mobilizzato meritevole di asportazione chirurgica, ma per la progressione della malattia neoplastica non ha potuto essere resecato.

1 caso (G. O.) è giunto all'espulsione di un frammento necrotico all'emimandibola, ma per la progressione neoplastica non è stato possibile ultimare il trattamento all'emimandibola controlaterale colpita trattandosi di uno stadio 4B plurifocale

**N° Totale 24 – 16 GUARITI (11 RES – 5 ESPULS) + 6 INTERROTTI + 2 PARTICOLARI**