



giunta regionale

Data 03/10/2018 Protocollo N° 400530 Class.: Prat. Fasc. | Allegati N° 1

Oggetto: Aggiornamento della Nota 95 di cui alla determina 4 gennaio 2007: "Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci". Inoltro.

Tramite PEC

Direttori Generali
Direttori delle Farmacie Ospedaliere
Responsabili dei Servizi Farmaceutici Territoriali
delle Aziende ULSS, Ospedaliere, IRCCS e
Strutture private-accreditate della Regione del
Veneto

e p.c. Ordine dei Medici
Ordine dei Farmacisti
Regione del Veneto

Si inoltra l'aggiornamento della **Nota AIFA n.95** (GU n. 223 del 25.9.2018), riguardante la prescrizione dei farmaci topici per la cheratosi attinica -di cui alla precedente determina AIFA n.1466/2016 (GU n. 281 1.12.2016)-, di seguito riportati:

- per la cheratosi attinica: diclofenac 3% in ialuronato di sodio, 5-fluorouracile/acido salicilico;
- per la cheratosi attinica non ipercheratosica non ipetrofica: Imiquimod crema 3,75% e Ingenolo mebutato gel.

Nella stessa Gazzetta Ufficiale soprariportata, è stata inoltre pubblicata la determina AIFA N.1436/2018, di riclassificazione del medicinale ACTIKERALL® (fluorouracile/acido salicilico), inserito in nota 95.

Si ricorda che i principi attivi in nota sono prescrivibili con RRL di centri ospedalieri o specialisti - Dermatologo.

Si chiede alle SS.LL. in indirizzo di informare tutti i soggetti interessati

Distinti saluti

Il Direttore
Direzione Farmaceutico - Protesica - Dispositivi medici
Dott.ssa Giovanna Scroccaro

Referente della materia:
Dott.ssa Paola Deambrosis
Tel: 041 2791380; mail: paola.deambrosis@regione.veneto.it

ORDINE DEI MEDICI CHIRURGHI
E ODONTOIATRI ROVIGO

- 3 OTT. 2018

Prot. N°

1509

Nota 95

<p>Farmaci per:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la cheratosi attinica: <ul style="list-style-type: none"> - diclofenac 3% in ialuronato di sodio - 5-Fluorouracile/Acido salicilico ▪ la cheratosi attinica non ipercheratosica non ipertrofica: <ul style="list-style-type: none"> - Imiquimod crema 3,75% - Ingenolo mebutato gel 	<p>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci topici per la cheratosi attinica è limitata ai pazienti adulti immunocompetenti con lesioni multiple in numero ≥ 6.</p> <p>Per localizzazioni al viso e/o al cuoio capelluto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diclofenac 3% in ialuronato di sodio[#] - 5-Fluorouracile/Acido salicilico[§] - Imiquimod 3,75% - Ingenolo mebutato* <p>Per localizzazioni al tronco e/o alle estremità:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diclofenac 3% in ialuronato di sodio[#] - Ingenolo mebutato * <p># non devono essere applicati più di 8 g al giorno § esclusivamente per lesioni di grado I/II localizzate al viso e/o cuoio capelluto calvo * ogni singolo trattamento può interessare al massimo 2 superfici non contigue ognuna di dimensioni fino a 25 cm²</p> <p>La scelta di iniziare un trattamento farmacologico in alternativa ad un trattamento fisico (crioterapia e curettage) dovrà tener conto della possibilità di una corretta somministrazione e gestione degli eventi avversi. I Pazienti per ogni trattamento scelto dovranno essere edotti dei benefici e dei rischi.</p>
--	--

Premessa

Le cheratosi attiniche (AK) si presentano clinicamente come piccole macchie, papule o placche desquamanti ed eritematose in aree di cute foto-danneggiata.

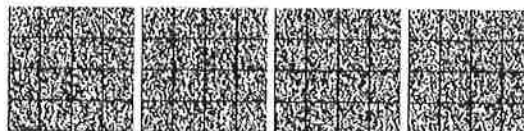
Le lesioni possono essere uniche e ben definite o multiple. Le aree fotoesposte (viso, dorso delle mani, tronco, e soprattutto cuoio capelluto dei soggetti calvi) sono le più interessate. L'incidenza è in aumento in relazione sia all'allungamento della vita sia alle abitudini che portano a una maggiore esposizione solare.

La diagnosi è in genere clinica e raramente viene eseguito un esame istologico. Gli studi sulla prevalenza riportano dati non omogenei con una variabilità tra 1,4% e 59%, dovuta in parte alle differenze relative alle aree geografiche e alle popolazioni in studio, e in parte alle differenti modalità di valutazione e di conta delle lesioni. Le AK sono considerate forme iniziali di carcinomi squamo-cellulari (SCC), espressione di un processo di carcinogenesi in più fasi.

Le lesioni se non trattate possono rimanere stabili per un certo periodo, e in una percentuale che varia dallo 0,5% al 20% progredire verso un SCC, o, in casi sporadici, regredire.

Non esistono criteri certi che consentano di identificare le lesioni che avranno maggiore probabilità di progredire verso un SCC.

Nei soggetti con lesioni multiple l'incidenza di SCC è significativamente aumentata (da 8 a 11 volte più frequente nei soggetti con più di 10 lesioni). L'esame istologico di lesioni clinicamente diagnosticate come cheratosi attinica



può evidenziare un SCC in circa il 10-15% dei casi. Sebbene il rischio di evoluzione verso un SCC sia relativamente basso per ogni singola manifestazione di AK, gli studi istologici dimostrano che il 60-80% dei SCC origina da una AK. Di conseguenza il trattamento precoce della cheratosi attinica è considerato importante dalla letteratura dermatologica.

Le lesioni derivano dall'accumulo dei danni indotti dagli UV (infiammazione, alterazioni del ciclo cellulare, mutagenesi, alterazioni della capacità di riparo del DNA, immuno-soppressione locale) e insorgono su aree foto-danneggiate, concetto definito come "campo di cancerizzazione" (*field cancerization*), cioè di un'area di epidermide caratterizzata dalla presenza di lesioni pre neoplastiche dovute a unità clonali di cellule con alterazioni geniche, indotte dall'esposizione a carcinogeni.

La definizione del campo di cancerizzazione ha stimolato lo sviluppo di terapie mediche per la cheratosi attinica basate sul trattamento sia delle aree lesionali sia di quelle peri lesionali apparentemente sane, con l'obiettivo di eliminare la lesione e di arrestare la progressione del processo di cancerizzazione e prevenire possibili recidive.

I trattamenti disponibili

Diclofenac 3% in ialuronato di sodio

(applicazione: 2 volte al giorno per 60-90 giorni)

Il diclofenac è un inibitore non specifico della ciclo-ossigenasi 2 (COX2). L'over-espressione della COX2, riscontrata nei carcinomi cutanei, è indice della reazione infiammatoria indotta dalla cronica esposizione agli UV e porta alla generazione di metaboliti dell'acido arachidonico capaci di alterare il ciclo cellulare.

Una meta-analisi di 3 studi verso placebo mostra che la risoluzione completa delle lesioni si osserva in circa il 40% dei casi, esattamente nel 30% dei pazienti trattati per 3 mesi e nel 40% dei trattati per 6 mesi in un'analisi per protocol. I risultati positivi raddoppiano se si considerano anche le risposte parziali. Non sono riportate differenze nella risposta in relazione all'area trattata. Gli studi comparativi presenti in letteratura sono condotti versus terapia fotodinamica (MAL PDT) e 5% 5-FU. In ambedue gli studi il diclofenac/HA è risultato meno efficace anche se meglio tollerato.

Eventi avversi

La tollerabilità è buona anche dopo trattamento di aree ampie e gli effetti collaterali sono lievi e principalmente legati a una modica irritazione nel sito di applicazione. Sono descritti rari casi di dermatiti da contatto o di fotodermatiti. L'uso dovrebbe essere escluso in pazienti con sensibilità ai FANS ed effettuato sotto costante sorveglianza nei pazienti con storia di sanguinamento gastrointestinale.

5-Fluorouracile/Acido salicilico (5-FU/SA)

(applicazione: una volta al giorno sulle cheratosi attiniche finché le lesioni non sono completamente guarite o fino a un massimo di 12 settimane. Se si verificano effetti indesiderati gravi, ridurre la frequenza di applicazione del medicinale a 3 volte a settimana, finché gli effetti indesiderati non migliorano. I dati disponibili indicano la possibilità di trattare fino a dieci lesioni contemporaneamente. L'area totale di pelle trattata con Actikerall non deve eccedere 25 cm²)

Il principio attivo fluorouracile è un citostatico con effetto antimetabolita. Avendo una struttura simile a quella della timina (5-metiluracile) presente negli acidi nucleici, il fluorouracile previene la formazione e l'utilizzo della timina stessa, inibendo in tal modo la sintesi del DNA e dell'RNA e determinando così l'inibizione della crescita cellulare. L'acido salicilico topico ha effetto cheratolitico e riduce l'ipercheratosi associata a cheratosi attinica.

Actikerall è indicato per il trattamento topico di cheratosi attiniche ipercheratosiche leggermente rilevabili al tatto e/o moderatamente spesse (grado I/II) in pazienti adulti immunocompetenti.



L'intensità dei gradi I/II si basa sulla scala a 4 punti di Olsen et al. (*J Am Acad Dermatol* 1991) e identifica i gradi lievi (macchie piatte e rosa, senza segni di ipercheratosi ed eritema, leggermente percepibili al tatto, con cheratosi attinica più evidente al tatto che alla vista) e moderato (papule e placche eritematose da rosa a rosse con superficie ipercheratotica, cheratosi attinica moderatamente spessa, evidente sia al tatto che alla vista).

Al momento non sono disponibili dati relativi al trattamento con Actikerall su parti del corpo che non siano viso, fronte e cuoio capelluto calvo.

In uno studio clinico di Fase III multicentrico, randomizzato, controllato vs placebo, in doppio cieco, a 3 bracci, gruppi paralleli, 470 pazienti con cheratosi attinica di grado I e II sono stati trattati con 5-FU/SA, o con un placebo o con un gel contenente diclofenac (30 mg/g). In totale, 187 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con l'associazione fissa 5-FU/SA fino a 12 settimane. L'end-point primario consisteva nella risoluzione a livello istologico di una lesione a 8 settimane dopo la fine del trattamento. Nel 72% dei soggetti appartenenti al gruppo trattato con 5-FU/SA, la cheratosi attinica non è più stata rilevata nel campione istologico, mentre i tassi di risoluzione relativi al gruppo trattato con diclofenac e al gruppo placebo sono risultati essere rispettivamente 59,1% e 44,8% (analisi per-protocol). Anche il numero di soggetti con una risposta completa (tutte le lesioni clinicamente risolte) è risultato essere più alto nel gruppo trattato con 5-FU/SA (55,4%) rispetto al gruppo trattato con diclofenac (32%) e al gruppo placebo (15,1%). L'efficacia clinica è stata ulteriormente supportata da uno studio di Fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, a confronto con la crioterapia. La combinazione 5-FU/SA, a 8 settimane dalla fine di un trattamento di 6 settimane (n=33), ha mostrato una risoluzione a livello istologico più alta rispetto alla crioterapia, valutata a 14 settimane dopo il primo trattamento al giorno 1, con un secondo trattamento al giorno 21, se necessario (n=33) (62,1% vs 41,9%). Al sesto mese di follow up, il tasso di recidiva di cheratosi attinica risulta essere più basso nel gruppo trattato con 5-FU/SA (27,3% vs 67,7%).

Eventi avversi

Nella maggior parte dei pazienti trattati con la soluzione per la cheratosi attinica si sono manifestate irritazione e infiammazione da leggera a moderata al sito di applicazione. In caso di reazioni gravi la frequenza del trattamento può essere ridotta. Poiché questo prodotto medicinale ha un forte effetto ammorbidente sull'epitelio corneale, è possibile che si manifestino una decolorazione biancastra e una desquamazione della cute, in particolare nelle zone circostanti le cheratosi attiniche. L'acido salicilico contenuto in questo medicinale può provocare nei pazienti predisposti leggeri segni di irritazione, come dermatite e reazioni allergiche da contatto. Tali reazioni possono manifestarsi sotto forma di prurito, arrossamento e piccole vesciche, anche in zone non corrispondenti a quelle in cui il prodotto è stato applicato.

Imiquimod 3,75%

(applicazione: giornaliera per 2 settimane, seguite da 2 settimane di sospensione e poi da altre 2 di trattamento)

L'imiquimod è un attivatore del Toll Like Receptor 7 e 8 (TLR-7 e TLR-8) presenti sulle cellule presentanti l'antigene, sui cheratinociti, sui macrofagi e sui monociti. La stimolazione dei TLR porta alla produzione di citochine infiammatorie, tra le quali l'interferon γ che stimolano l'immunità innata inducendo una attività antitumorale. La molecola inoltre è in grado di inibire la neo-angiogenesi e di indurre l'apoptosi di cellule tumorali.

I due studi registrativi, con analogo disegno, condotti su 479 pazienti immunocompetenti con cheratosi attinica del volto o del cuoio capelluto calvo in cui imiquimod al 3,75% si è confrontato con placebo hanno dimostrato, dopo 8 settimane dal termine del trattamento, la risoluzione completa di tutte le lesioni nel 35,6% dei pazienti. Se si considera come efficacia anche la risoluzione di lesioni che si rendano evidenti durante il trattamento (Lmax) il numero assoluto di lesioni completamente risolte nell'area trattata aumenta in modo rilevante.



Eventi avversi

È possibile la comparsa di reazioni infiammatorie la cui intensità è dipendente dalla reattività del soggetto e dall'area trattata. Le reazioni indotte da Imiquimod al 3,75%, sono di minore entità rispetto a quelle causate da imiquimod al 5%. Gli effetti collaterali sistemici, quali la sintomatologia influenzale, sono molto rari.

Ingenolo mebutato

(applicazione: la confezione, a seconda della sede di utilizzo presenta una diversa concentrazione - viso e cuoio capelluto: 150 mcg/g, tronco ed estremità: 500 mcg/g. Il contenuto di ogni tubo è sufficiente per una superficie massima di 25 cm²; la somministrazione è di 3 giorni sul viso e cuoio capelluto e 2 giorni sul tronco e sulle estremità).

L'ingenolo mebutato è un macrolide diterpene estratto dal lattice della *Euphorbia Peplus*. Il meccanismo di azione è basato su una citotossicità diretta, seguita da una reazione infiammatoria con infiltrato di neutrofili che contribuisce all'eliminazione di cellule neoplastiche residue. L'effetto citotossico è causato dalla necrosi delle cellule per una alterazione delle membrana cellulare e allo swelling mitocondriale.

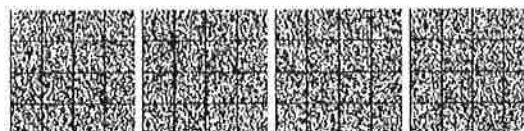
Nei 4 studi registrativi (pubblicati in un unico articolo) sono stati complessivamente studiati 547 pazienti con lesioni al volto o al capo e 458 con lesioni al tronco o agli arti, trattati con ingenolo mebutato rispettivamente alla concentrazione dello 0,015% e dello 0,05% o con placebo. Due mesi dopo la fine del trattamento una risoluzione completa si è osservata nel 42% delle lesioni del viso e cuoio capelluto e nel 34% delle lesioni delle estremità e del tronco; tale risultato permaneva in circa il 90% delle lesioni a distanza di un anno. Un ulteriore studio riporta la risoluzione completa a 8 settimane del 61% delle lesioni e a 1 anno, dopo il ritrattamento delle lesioni residue, una risoluzione complessiva del 50%.

Uno studio recentemente pubblicato ha confrontato due strategie di applicazione del farmaco, trattamento contemporaneo o sequenziale, in 199 pazienti con lesioni di cheratosi attinica (AK) non ipercheratosiche su 2 aree separate (volto/cuoio capelluto e tronco/estremità) ciascuna con una superficie di 25 cm². Non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di tollerabilità tra trattamento simultaneo e sequenziale: rispettivamente 11,8 e 10,6 punti sulla scala LRS per il trattamento di viso/cuoio capelluto e 9,1 e 8,8 per le lesioni di tronco/estremità. Anche l'efficacia è risultata pressoché sovrapponibile: la percentuale di pazienti in cui si è ottenuta la guarigione completa delle lesioni alla settimana 8 è stata del 52,7% nel gruppo col trattamento simultaneo e del 46,9% con il trattamento sequenziale.

È stato recentemente pubblicato uno studio di fase IV, multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli con controllo attivo, che ha confrontato l'efficacia di ingenolo mebutato 0.015 gel vs diclofenac sodico 3%. Nello studio sono stati arruolati 502 soggetti adulti che presentavano da 4 a 8 lesioni di cheratosi attinica clinicamente tipiche e visibili in un'area di 25 cm² su viso o cuoio capelluto. In questo unico studio di confronto diretto, ingenolo mebutato ha dimostrato un'efficacia maggiore rispetto a diclofenac sodico in termini di clearance completa e parziale delle lesioni e in termini di riduzione del numero di lesioni nella valutazione a 17 settimane, a fronte però di un profilo di sicurezza che, seppur di difficile interpretazione considerata la diversa durata dei trattamenti, è caratterizzato da un maggior numero di eventi avversi, incluse neoplasie cutanee, nel gruppo trattato con Ingenolo mebutato.

Eventi avversi

Il più comune evento avverso è la comparsa di un notevole eritema con desquamazione che può evolvere in vescicole, bolle e pustole con erosioni, ulcerazioni e croste. I sintomi scompaiono generalmente senza bisogno di terapia specifica in 2-4 settimane senza lasciare esiti cicatriziali. L'uso clinico ha recentemente portato EMA alla modifica della scheda tecnica con l'aggiunta di due eventi avversi classificati come rari e cioè: la comparsa di una alterata pigmentazione della cute (ipo o iperpigmentazione) che può permanere anche a un anno e la comparsa



di angioedema. Si segnala inoltre il rischio di congiuntivite e ustioni corneali in seguito al contatto accidentale di ingenolo mebutato con gli occhi.

Raccomandazioni delle principali Linee Guida

Le linee guida dell'International League of Dermatological Societies e dell'European Dermatological Forum nell'aggiornamento del 2015 ribadiscono la necessità del trattamento delle cheratosi attiniche per la prevenzione delle insorgenze del SCC e identificano in almeno 6 il numero di lesioni per le quali è fortemente raccomandato il trattamento farmacologico, mentre, per un numero inferiore di lesioni, il trattamento di scelta è la crioterapia. Le Linee guida, incluse le più aggiornate linee guida italiane e inglesi, non esplicitano alcun criterio di scelta fra un farmaco e l'altro.

Per quanto riguarda i singoli trattamenti farmacologici topici, poiché tutti questi farmaci hanno dimostrato la loro efficacia in studi di confronto vs placebo e solo molto marginalmente in confronti diretti, l'individuazione del loro posto in terapia rimane incerta. Gli studi comparativi tra i diversi trattamenti sono limitati e le valutazioni effettuate attraverso la metanalisi sono condizionate dalla possibile diversità dei pazienti esaminati e del grado delle manifestazioni presenti. La scelta del trattamento dovrà considerare le caratteristiche dei pazienti in rapporto ai criteri di reclutamento degli studi clinici, i dati di sicurezza disponibili, le criticità e i tempi della somministrazione in termini di modalità di utilizzo e in rapporto all'obiettivo clinico.

Bibliografia

de Berker D et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol.* 2017;176(1):20-43.

Garbe C et al. Efficacy and safety of follow-up field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate 0,015% gel: a randomized, controlled 12-month study. *BJD* 2016; 174:505-13.

Krawtchenko N et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157 Suppl : 34-40.

Lebwohl M et al. Ingenol Mebutate Gel for Actinic Keratosis. *N Engl J Med* 2012;366:1010-9.

Pellacani G et al. A randomized trial comparing simultaneous vs. sequential field treatment of actinic keratosis with ingenol mebutate on two separate areas of the head and body. *J EADV* 2015;29:2192-8.

Perls et al. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1077-84.

Pflugfelder A, et al. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jan;26:48-53.



Pirard D et al. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies Arch Dermatol Res 2005; 297: 185-9.

Simon JC et al. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. J Eur Acad Dermatol Venereol 2015;29:881-889.

Solaraze 3% Gel Public Assessment Report. Repeat-Use Mutual Recognition Procedure. UK/H/0226/002/E02 <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websitesresources/con103057.pdf>

Stockfleth E et al. Reduction in lesions from Lmax: a new concept for assessing efficacy of field-directed therapy for actinic keratosis. Results with imiquimod 3.75%. Eur J Dermatol 2014;24:23-7.

Stockfleth E et al. Efficacy and Safety of 5-Fluorouracil 0.5%/Salicylic Acid 10% in the Field-Directed Treatment of Actinic Keratosis: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Trial. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(1):81-96.

Stockfleth E et al. Phase IV head-to-head randomized controlled trial comparing ingenol mebutate 0.015% gel with diclofenac sodium 3% gel for the treatment of actinic keratosis on the face or scalp. Br J Dermatol. 2018;178(2):433-442.

Swanson N et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. J Am Acad Dermatol 2010;62:582-90.

Werner RN et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. JEADV 2015, 29, 2069–79.

Wolf JE et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. Int J Dermatol. 2001 Nov;40(11):709-13. (a 3 mesi)

Zane C et al. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. Br J Dermatol. 2014;170:1143-50.

18A06184

DETERMINA 17 settembre 2018.

Riclassificazione del medicinale per uso umano «Actikerall», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 1436/2018).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze: «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13, del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012,

