

# DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

## AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 14 novembre 2022.

**Aggiornamento della Nota AIFA 95 di cui alla determina AIFA n. DG/384/2022 del 12 settembre 2022.** (Determina n. DG/528/2022).

### IL DIRETTORE GENERALE

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 e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la delega temporanea ex art. 10, comma 4, del decreto ministeriale 20 settembre 2004 n. 245 che il dott. Nicola Magrini ha conferito al dott. Giuseppe Traversa, dirigente di seconda fascia dell'AIFA, a sostituirlo temporaneamente nelle giornate del 14, 15 e 16 novembre 2022.

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219 recante «Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 «note AIFA 2004 (Revisione delle note CUF)», pubblicata nel Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 novembre 2004, Serie generale, n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 «note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA n. 384 del 12 settembre 2022 di «Aggiornamento della nota AIFA 95 di cui alla determina AIFA n. 439/2021 del 21 aprile 2022», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 222 del 22 settembre 2022;

Considerato il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica nella sua seduta del 3-5 ottobre 2022, con cui si è ritenuto di aggiornare la nota AIFA n. 95;

Vista la delibera n. 46 del 31 ottobre 2022 del consiglio di amministrazione dell'AIFA, adottata su proposta del direttore generale, concernente l'approvazione dell'aggiornamento della nota AIFA n. 95;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'allegato alla determinazione AIFA DG n. 384 del 12 settembre 2022, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale nota AIFA 95;

Determina:

Art. 1.

*Aggiornamento nota 95*

L'allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale (allegato 1) sostituisce il testo della nota AIFA 95 annesso alla determina AIFA DG n. 384/2022 del 12 settembre 2022, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 222 del 22 settembre 2022.

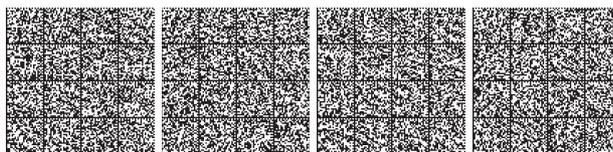
Art. 2.

*Disposizioni finali*

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 14 novembre 2022

*p. Il direttore generale:* TRAVERSA



## Nota 95

<p>Farmaci e posologia per: la cheratosi attinica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- diclofenac 3% in ialuronato di sodio gel 2 volte al giorno per 60-90 gg. Non devono essere applicati più di 8 g al giorno.</li> <li>- 5-Fluorouracile/Acido salicilico soluzione cutanea mediamente 1 volta al giorno fino ad un massimo di 12 settimane.</li> </ul> <p>la cheratosi attinica non ipercheratosica non ipertrofica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imiquimod crema 3,75%: 1 volta a giorno, per 2 cicli di terapia di 2 settimane ciascuno, interrotti da un ciclo di 2 settimane.</li> <li>- 5-Fluorouracile 4% crema mediamente 1 volta al giorno fino ad un massimo di 4 settimane.</li> <li>- tirbanibulina 10 mg/g unguento 1 volta al giorno per un ciclo di trattamento di 5 giorni consecutivi</li> </ul>	<p>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci topici per la cheratosi attinica è limitata ai pazienti adulti con lesioni multiple in numero <math>\geq 6</math>.</p> <p>Per localizzazioni al viso e/o al cuoio capelluto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 5-Fluorouracile/Acido salicilico<sup>1</sup>.</li> <li>- Imiquimod 3,75%<sup>2</sup></li> <li>- 5-Fluorouracile 4%<sup>3</sup></li> <li>tirbanibulina 10 mg/g<sup>4</sup></li> </ul> <p>Per localizzazioni anche al tronco e/o alle estremità:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diclofenac 3% in ialuronato di sodio</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Esclusivamente per lesioni con Olsen di grado I/II localizzate al viso e/o cuoio capelluto calvo in pazienti immunocompetenti</li> <li>2. Lesioni visibili o palpabili dal punto di vista clinico al viso e al cuoio capelluto calvo in pazienti immunocompetenti quando altre opzioni terapeutiche topiche sono controindicate o meno appropriate.</li> <li>3. Lesioni con Olsen di grado I/II localizzate al viso, alle orecchie e/o al cuoio capelluto.</li> <li>4. Esclusivamente per lesioni con Olsen di grado I del viso o del cuoio capelluto.</li> </ol> <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.</p> <p>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 otto ad undici volte più frequente nei soggetti con più di dieci 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 di-



mostrano che il 60-80% dei SCC origina da una AK. Di conseguenza il trattamento precoce della cheratosi attinica è considerato importante dalla letteratura dermatologica. Tale evidenza è stata confermata da un recente lavoro (Weinstock *et al*) che mostrava come dopo un anno, il rischio di SCC era significativamente più basso in pazienti trattati con 5-FU rispetto a quelli trattati con placebo (1% vs 4%). Tale differenza tuttavia scompariva all'analisi di *follow-up* dopo quattro anni (11% vs 12%). Questa osservazione potrebbe essere dovuta al fatto che il rischio di sviluppare SCC possa dipendere anche da altri fattori. Un altro lavoro, infatti, ha dimostrato che il rischio di SCC invasivo era più alto nei pazienti che avevano ricevuto un trattamento aggiuntivo rispetto ai pazienti a cui era stato somministrato un unico trattamento ed era particolarmente aumentato nei pazienti con lesioni di grado Olsen III (Ahmady S *et al*). Il rischio più elevato di SCC nei pazienti che avevano bisogno trattamento aggiuntivo, in particolare quelli con lesioni di grado avanzato, potrebbe essere considerato un fattore prognostico per lo sviluppo di SCC.

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 gel (applicazione: due volte al giorno per sessanta-novanta 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 arachidico capaci di alterare il ciclo cellulare.

Una metanalisi di tre 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 tre mesi e nel 40% dei trattati per sei 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) soluzione cutanea (applicazione: una volta al giorno sulle cheratosi attiniche finché le lesioni non sono completamente guarite o fino a un massimo di dodici settimane. Se si verificano effetti indesiderati gravi, ridurre la frequenza di applicazione del medicinale a tre 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 5-Fluorouracile/Acido salicilico 5-Fluorouracile/Acido salicilico non deve eccedere 25 cm<sup>2</sup>).

Il principio attivo fluorouracile è un citostatico con effetto antimitotico. 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 tipico ha effetto cheratolitico e riduce l'ipercheratosi associata a cheratosi attinica.

5-Fluorouracile/Acido salicilico 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 5-Fluorouracile/Acido salicilico 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 tre bracci, gruppi paralleli, quattrocentosettanta 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, centottantasette pazienti sono stati sottoposti a trattamento con l'associazione fissa 5-FU/SA fino a dodici settimane. L'*end-point* primario consisteva nella risoluzione a livello istologico di una lesione a otto 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 otto settimane dalla fine di un trattamento di sei 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% crema (applicazione: giornaliera per due settimane, seguite da due settimane di sospensione e poi da altre due di trattamento).

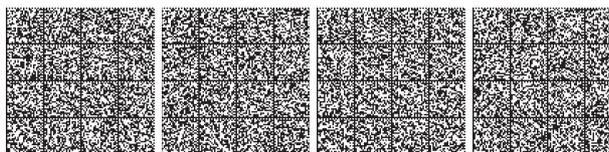
NB. Imiquimod 5% crema non è rimborsato dal Sistema sanitario nazionale per l'indicazione cheratosi attinica.

L'imiquimod è un attivatore dei *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  $\gamma$  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 quattrocentosettantanove 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 otto 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 (L<sub>max</sub>) 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.



5 Fluorouracile 4% crema - (applicazione una volta al giorno per un periodo di quattro settimane).

Il fluorouracile (FU) è un agente citostatico con effetto antimetabolita. La sicurezza e l'efficacia di 5FU 4% sono state valutate in due studi primari, multicentrici, randomizzati e controllati in soggetti con almeno cinque lesioni da cheratosi attinica visibili su viso, cuoio capelluto e/o orecchio (non superiore a 1 cm). Lo studio clinico 1 ha confrontato 5-FU 4% con un comparatore attivo attualmente non commercializzato in Italia (5-FU 5%) (due volte al giorno) e un placebo di controllo negativo (veicolo). Lo studio clinico 2 era uno studio controllato con placebo. L'applicazione del farmaco, una volta al giorno per quattro settimane, ha interessato il trattamento topico dell'intera area del viso e/o delle orecchie e/o del cuoio capelluto in cui sono state identificate lesioni da cheratosi attinica al basale. Una percentuale elevata di pazienti in questi studi ha applicato la crema 5-FU 4% su una area di cute compresa tra 240 cm<sup>2</sup> e 961 cm<sup>2</sup>. Tutti gli endpoint di efficacia sono stati valutati dopo quattro settimane di trattamento. La superiorità è stata dimostrata rispetto al veicolo in entrambi gli studi clinici. Nello studio 1, la differenza tra «guarigione completa al 100%» di 5-FU 4%, una volta al giorno (54,4%) rispetto al comparatore attivo (5-FU 5% due volte al giorno) (57,9%) è stata del 3,5% con un limite inferiore dei -11,11% nell'intervallo di confidenza al 97,5%. La differenza tra «guarigione completa al 75%» di 5-FU 4% (80,5%) rispetto al comparatore attivo (80,2%) è stata del 0,3% con un limite inferiore dei -5,94% nell'intervallo di confidenza al 97,5% nella popolazione «Intention to Treat» (con risultati simili nella popolazione «Per protocol»).

#### Eventi avversi

È stata segnalata dermatite allergica da contatto (reazione di ipersensibilità di tipo ritardato) con farmaci topici a base di 5-FU e con 5-FU 4% dalla prima autorizzazione all'immissione in commercio. Il 5-FU topico è associato a reazioni di fotosensibilità tra cui gravi scottature solari.

Tirbanibulina 10 mg/g unguento - (applicazione: una volta al giorno per un ciclo di trattamento di cinque giorni consecutivi).

La tirbanibulina interrompe i microtubuli tramite il legame diretto con tubulina, inducendo l'arresto del ciclo cellulare e la morte per apoptosi delle cellule proliferanti ed è associata all'interruzione della segnalazione della tirosina chinasi Src.

L'efficacia e la sicurezza di tirbanibulina applicata sul viso o cuoio capelluto per cinque giorni consecutivi è stata studiata in due studi di Fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati con veicolo (KX01-AK-003 e KX01-AK-004) comprendenti settecentodieci pazienti adulti (trecentocinquantequattro pazienti trattati con tirbanibulina e trecentoquarantatré pazienti trattati con veicolo). Al giorno cinquantasette, i pazienti trattati con tirbanibulina presentavano tassi di eliminazione completa e parziale significativamente più elevati rispetto ai pazienti trattati con veicolo ( $p < 0,0001$ ). L'efficacia è stata minore nelle lesioni del cuoio capelluto rispetto alle lesioni del viso, sebbene ancora statisticamente significativa.

Negli studi individuali, i tassi di guarigione totale e parziale al giorno cinquantasette (l'endpoint primario e i principali endpoint secondari in questi studi) erano dal punto di vista statistico significativamente più elevati nel gruppo trattato con tirbanibulina rispetto al gruppo con veicolo, ( $p \leq 0,0003$ ), sia complessivamente che per sede trattamento (viso o cuoio capelluto).

Un totale di duecentoquattro pazienti ha raggiunto la completa eliminazione delle lesioni da cheratosi attinica nel campo di trattamento al giorno cinquantasette (centosettantaquattro trattati con tirbanibulina e trenta trattati con veicolo). Dopo un anno, il tasso di recidiva nei pazienti trattati con tirbanibulina è stato del 73%. Il tasso di recidiva delle lesioni del cuoio capelluto è stato superiore rispetto alle lesioni del viso. Dei pazienti che hanno sviluppato recidive, l'86% presentava una o due lesioni. Inoltre, il 48% dei pazienti che aveva sviluppato recidive ha riportato almeno una lesione che non era stata identificata al momento del trattamento iniziale (ossia, nuove lesioni conteggiate come recidive).

#### Eventi avversi

Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono reazioni cutanee locali. Le reazioni cutanee locali comprendevano eritema (91%), esfoliazione/desquamazione (82%), formazione di croste (46%), gonfiore (39%), erosione/ulcerazione (12%) e vesciche/pustole (8%) nella sede di applicazione. Inoltre, nell'area di trattamento sono stati segnalati prurito (9,1%) e dolore (9,9%) nella sede di applicazione.

#### 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 dell'insorgenza del SCC e identificano in almeno sei 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. Le linee guida dell'*American Academy of dermatology* pubblicate nel 2021 hanno sostanzialmente confermato tale approccio, sebbene ammettano che possono esistere condizioni in cui non sia raccomandato alcun trattamento, come nel caso di pazienti con aspettativa di vita limitata o di soggetti per i quali i rischi associati al trattamento superino i potenziali benefici. Le linee guida americane inoltre sottolineano l'importanza della condivisione del processo decisionale tra medico e paziente.

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 dal grado delle manifestazioni presenti. Sebbene questa considerazione sia stata confermata anche nelle linee guida dell'*American Academy of dermatology*, alla luce di alcune evidenze recenti proprio in queste linee guida sono state fatte raccomandazioni con diversa forza.

La scelta del trattamento dovrà comunque tener conto oltre che delle caratteristiche del singolo paziente e dell'obiettivo clinico, anche dei criteri di reclutamento degli studi clinici, dei dati di sicurezza disponibili, delle criticità, dei tempi e delle modalità di somministrazione.

#### Bibliografia

Ahmady S et al. *Risk of invasive cutaneous squamous cell carcinoma after different treatments for actinic keratosis: a secondary analysis of a randomized clinical trial.* JAMA Dermatol. 2022 Apr 27;

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.

Eisen DB et al., *Guidelines of care for the management of actinic keratosis.* J Am Acad Dermatol. 2021 Oct;85(4):e209-e233.

Klisyri RCP [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152138/anx\\_152138\\_it.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210716152138/anx_152138_it.pdf)

Krawtchenko N et al. *A randomized 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.

Peris 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.

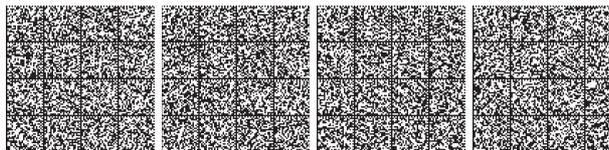
Pirard D et al. *Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a metaanalysis of the recent studies.* Arch Dermatol Res 2005; 297: 185-9.

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/websiteresources/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.



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

Tolerak RCP [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer\\_005282\\_046491\\_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005282_046491_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113)

Weinstock MA et al *Veterans affairs keratinocyte carcinoma chemoprevention trial (vakcc) group. Chemoprevention of basal and squamous cell carcinoma with a single course of fluorouracil, 5%, cream: a randomized clinical trial.* *JAMA Dermatol.* 2018;154(2):167-174.

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 tre 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.

22A06667

DETERMINA 14 novembre 2022.

**Riclassificazione del medicinale per uso umano «Azacitidina Seacross», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537.** (Determina n. 832/2022).

#### IL DIRIGENTE

DEL SETTORE HTA ED ECONOMIA DEL FARMACO

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 e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e produttori;

Visto il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso «regolamento»);

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco con decorrenza dal 2 marzo 2020;

Vista la determina del direttore generale n. 643 del 28 maggio 2020 con cui è stato conferito al dott. Trotta Francesco l'incarico di dirigente del Settore HTA ed economia del farmaco;

Vista la determina del direttore generale n. 1568 del 21 dicembre 2021 con cui è stata conferita al dott. Trotta Francesco la delega, ai sensi dell'art. 10, comma 2, lettera e), del decreto ministeriale 20 settembre 2004, n. 245, per la firma delle determinazioni di classificazione e prezzo dei medicinali;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Vista la legge 14 dicembre 2000, n. 376, recante «Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping»;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva n. 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, recante «Attuazione della direttiva n. 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano»;

Visto il decreto del Ministero della salute del 2 agosto 2019 recante «Criteri e modalità con cui l'Agenzia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale, n. 185 del 24 luglio 2020;

Visti gli articoli 11 e 12 del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute», convertito, con modificazioni, nella legge 8 novembre 2012, n. 189, e successive modificazioni ed integrazioni;

Visto il decreto del Ministero della salute del 4 aprile 2013 recante «Criteri di individuazione degli scaglioni per la negoziazione automatica dei generici e dei biosimilari», pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale, n. 131 del 6 giugno 2013, nonché il comunicato dell'AIFA del 15 ottobre 2020 relativo alla procedura semplificata di prezzo e rimborso per i farmaci equivalenti/biosimilari;

Vista la determina AIFA del 3 luglio 2006, concernente «Elenco dei medicinali di classe a) rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) ai sensi dell'art. 48, comma 5, lettera c), del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326 (Prontuario farmaceutico nazionale 2006)», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale, n. 156 del 7 luglio 2006;

Vista la determina AIFA del 27 settembre 2006, recante «Manovra per il governo della spesa farmaceutica convenzionata e non convenzionata», pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale, n. 227 del 29 settembre 2006;

