AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 25 novembre 2016

Istituzione della nota Aifa n. 95. (Determina n. 1466/2016). (16A08334)

(GU n.281 del 1-12-2016)

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», cosi' come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze: «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10, del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale e' stato dato avviso nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, recante «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni ed integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, recante «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute del 17 novembre 2016, vistato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo n. 123/2011 dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 18 novembre 2016, al n. 1347, con cui e' stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco il prof. Mario Melazzini;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanita' - Commissione unica del farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;

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

Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;

Visto l'art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2006, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernenti i medicinali per uso umano nonche' della direttiva 2003/94/CE;

Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);

Visto il decreto del 22 dicembre 2000 «Revisione delle "note" riportate nel provvedimento 30 dicembre 1993 di riclassificazione dei medicinali e successive modificazioni», pubblicato nel supplemento ordinario della Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2001, integrato e modificato con il successivo decreto 8 giugno 2001 pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 179 del 3 agosto 2001;

Vista la deliberazione CIPE del 1° febbraio 2001, n. 3;

Vista la determinazione 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004 (revisione delle note CUF)», pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 259 del 4 novembre 2004 e successive modificazioni;

Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci», pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007;

Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del 12-14 settembre 2016;

Ritenuto di dover provvedere alla istituzione di una nota AIFA, contraddistinta con il numero 95, relativa alla prescrizione a carico del S.S.N. dei farmaci topici per la cheratosi attinica;

Determina:

Art. 1

E' istituita la nota AIFA n. 95 riportata nell'allegato 1, che e' parte integrante della presente determinazione.

Art. 2

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

Roma, 25 novembre 2016

Il direttore generale: Melazzini

Allegato

Parte di provvedimento in formato grafico

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 foto esposte (viso, dorso delle mani, tronco, e soprattutto cuoio capelluto dei soggetti calvi) sono le piu' interessate. L'incidenza e' in aumento in relazione sia all'allungamento della vita sia alle abitudini che portano a una maggiore esposizione solare.

La diagnosi e' in genere clinica e raramente viene eseguito un esame istologico. Gli studi sulla prevalenza riportano dati non omogenei con una variabilita' tra 1,4% e 59%, dovuta in parte alle differenze relative alle aree geografiche e alle popolazioni in studio, e in parte alle differenti modalita' 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 piu' 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 probabilita' di progredire verso un SCC.

Nei soggetti con lesioni multiple l'incidenza di SCC e' significativamente aumentata (da otto a undici volte piu' frequente nei soggetti con piu' di dieci lesioni). L'esame istologico di lesioni clinicamente diagnosticate come cheratosi attinica puo' 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 e' considerato importante dalla letteratura dermatologica.

Le lesioni derivano dall'accumulo dei danni indotti dagli UV (infiammazione, alterazioni del ciclo cellulare, mutagenesi, alterazioni della capacita' di riparo del DNA, immuno-soppressione locale) e insorgono su aree foto-danneggiate, concetto definito come «campo di cancerizzazione» (field cancerization), cioe' di un'area di epidermide caratterizzata dalla presenza di lesioni pre neoplastiche dovute a unita' 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'obbiettivo 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: due volte al giorno per 60-90 giorni) - Il «Diclofenac» e' un inibitore non specifico della ciclo-ossigenasi 2 (COX2). L'over-espressione della COX2, riscontrata nei carcinomi cutanei, e' 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 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 e' risultato meno efficace anche se meglio tollerato.

Eventi avversi.

La tollerabilita' e' 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 sensibilita' ai FANS ed effettuato sotto costante sorveglianza nei pazienti con storia di sanguinamento gastrointestinale.

«Imiquimod» 3,75%.

(Applicazione: giornaliera per due settimane, seguite da due settimane di sospensione e poi da altre due di trattamento) - L'«Imiquimod» e' 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 y che stimolano l'immunita' innata inducendo una attivita' antitumorale. La molecola inoltre e' 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 e' 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 (Lmax) il numero assoluto di lesioni completamente risolte nell'area trattata aumenta in modo rilevante.

Eventi avversi.

E' possibile la comparsa di reazioni infiammatorie la cui intensita' e' dipendente dalla reattivita' del soggetto e dall'area trattata. Le reazioni indotte da «Imiquimod» al 3,75%, sono di minore entita' 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 estremita': 500 mcg/g . Il contenuto di ogni tubo e' sufficiente per una superficie massima di 25 cm^2; la somministrazione e' di tre giorni sul viso e cuoio capelluto e due giorni sul tronco e sulle estremita'). - L'«Ingenolo mebutato» e' un macrolide diterpene estratto dal lattice della Euphorbia Peplus. Il meccanismo di azione e' basato su una citotossicita' diretta, seguita da una reazione infiammatoria con infiltrato di neutrofili che contribuisce all'eliminazione di cellule neoplastiche residue. L'effetto

citotossico e' causato dalla necrosi delle cellule per una alterazione delle membrana cellulare e allo swelling mitocondriale.

Nei quattro 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 e' osservata nel 42% delle lesioni del viso e cuoio capelluto e nel 34% delle lesioni delle estremita' 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 otto settimane del 61% delle lesioni e a un 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 due aree separate (volto/cuoio capelluto e tronco/estremita') ciascuna con una superficie di 25 cm^2. Non sono emerse differenze statisticamente significative in termini di tollerabilita' 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/estremita'. Anche l'efficacia e' risultata pressoche' sovrapponibile: la percentuale di pazienti in cui si e' ottenuta la guarigione completa delle lesioni alla settimana 8 e' stata del 52,7% nei gruppo col trattamento simultaneo e del 46,9% con il trattamento sequenziale.

Eventi avversi.

Il piu' comune evento avverso e' la comparsa di un notevole eritema con desquamazione che puo' 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 cioe': la comparsa di una alterata pigmentazione della cute (ipo o iperpigmentazione) che puo' 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 necessita' del trattamento delle cheratosi attiniche per la prevenzione delle insorgenza del SCC e identificano in almeno sei il numero di lesioni per le quali e' fortemente raccomandato il trattamento farmacologico, mentre, per un numero inferiore di lesioni, il trattamento di scelta e' la crioterapia. Le linee guida non esplicitano alcun criterio di scelta fra un farmaco e l'altro.

Per quanto riguarda i singoli trattamenti farmacologici topici, poiche' tutti questi farmaci hanno dimostrato la loro efficacia in studi di confronto vs placebo e solo molto marginalmente in confronti diretti, la individuazione del loro posto in terapia rimane incerta.

Bibliografia.

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. JEADV 2015;29:2192-8.

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.

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/con 103057.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.

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.

ALLEGATO

Nota 95

Farmaci per: ▪ la cheratosi attinica: - diclofenac 3% in ialuronato di sodio ▪ la cheratosi attinica non ipercheratosica non ipertrofica: - Imiquimod crema 3,75% - Ingenolo mebutato gel	La prescrizione a carico del SSN dei farmaci topici per la cheratosi attinica è limitata ai pazienti adulti immunocompetenti con lesioni multiple in numero $\geq$ 6. Per localizzazioni al viso e/o al cuoio capelluto: - Diclofenac 3% in ialuronato di sodio# - Imiquimod 3,75% - Ingenolo mebutato* Per localizzazioni al tronco e/o alle estremità: - Diclofenac 3% in ialuronato di sodio# - Ingenolo mebutato * # non devono essere applicati più di 8 g al giorno * ogni singolo trattamento può interessare al massimo 2 superfici non contigue ognuna di dimensioni fino a 25 cm^2 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. Non sono attualmente disponibili confronti diretti tra i trattamenti farmacologici topici che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro; 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. I Pazienti per ogni trattamento scelto dovranno essere edotti dei benefici e dei rischi.

