

## Nota 95

(Determina AIFA 25 novembre 2016, pubblicata sulla G.U. n. 281 del 1 dicembre 2016, in vigore dal 2 dicembre 2016)

<p>Farmaci per:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ la cheratosi attinica:<ul style="list-style-type: none"><li>- diclofenac 3% in ialuronato di sodio</li></ul></li><li>▪ la cheratosi attinica non ipercheratosica non ipertrofica:<ul style="list-style-type: none"><li>- Imiquimod crema 3,75%</li><li>- Ingenolo mebutato gel</li></ul></li></ul>	<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 <math>\geq 6</math>.</p> <p>Per localizzazioni al viso e/o al cuoio capelluto:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- diclofenac 3% in ialuronato di sodio<sup>#</sup></li><li>- imiquimod 3,75%</li><li>- ingenolo mebutato*</li></ul> <p>Per localizzazioni al tronco e/o alle estremità:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- diclofenac 3% in ialuronato di sodio*</li><li>- ingenolo mebutato*</li></ul> <p># non devono essere applicati più di 8 g al giorno</p> <p>* ogni singolo trattamento può interessare al massimo 2 superfici non contigue ognuna di dimensioni fino a 25 cm<sup>2</sup></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. Non sono attualmente disponibili confronti diretti tra i trattamenti farmacologici topici che consentono 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.</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 eritematoso 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 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 a 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 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: due 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 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 protocollo. 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.

«Imiquimod» 3,75%.

(Applicazione: giornaliera per due settimane, seguite da due settimane di sospensione e poi da altre due di trattamento) — 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 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 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 rendono 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 cm<sup>2</sup>; la somministrazione è di tre giorni sul viso e cuoio capelluto e due 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 membrane cellulari 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 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 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/estremità) ciascuna con una superficie di 25 cm<sup>2</sup>. 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% nei gruppi col trattamento simultaneo e del 46,9% con il trattamento sequenziale.

#### *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 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 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, 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/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.

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.