



Giunta Regionale

Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali

Commissione Regionale Farmaco

(D.G.R. 1540/2006 e D.G.R. 2129/2010)

Documento PTR n. 133 relativo a:

ALITRETINOINA

Luglio 2011

Alitretinoina

Indicazioni registrate

Trattamento dell'eczema cronico severo alle mani negli adulti, resistente al trattamento con potenti corticosteroidi topici.

E' più probabile che rispondano al trattamento i pazienti affetti da eczema prevalentemente a carattere ipercheratosico rispetto ai pazienti nei quali l'eczema è prevalentemente a carattere disidrosico.

Alitretinoina è disponibile in capsule molli da 10 o 30 mg. La dose iniziale raccomandata è di 30 mg una volta al giorno a stomaco pieno per 12-24 settimane. In pazienti che presentano effetti indesiderati insostenibili, la dose può essere ridotta a 10 mg/die. La sospensione della terapia deve essere valutata per i pazienti che presentino uno stadio grave di malattia dopo le 12 settimane iniziali di trattamento. In caso di recidiva, si può ricorrere ad un ulteriore ciclo di terapia con alitretinoina di 12 settimane.

Profilo delle motivazioni cliniche generali per l'uso del farmaco richiesto con inquadramento sintetico della patologia di interesse

L'eczema cronico delle mani (EMC) è una patologia infiammatoria cronica ed è tra le più diffuse malattie professionali. Mancano dati epidemiologici precisi riguardanti l'Italia, ma è verosimile che la patologia sia sottostimata. La stima dell'incidenza per le dermatiti eczematose varia da 0,5/1000 ab./anno nella popolazione generale, fino a 7/1000 ab./anno in particolari professioni ad alto rischio. La prevalenza è compresa tra il 7 e il 12% nella popolazione generale. La percentuale di EMC è stimata intorno al 5-7% di tutti i casi di dermatiti eczematose e i pazienti refrattari alla terapia topica sono circa 2-4% del totale dei pazienti affetti da dermatiti eczematose. Vi è una maggiore prevalenza della malattia nella fascia di età tra i 20 e 40 anni e nel sesso femminile.

Nella maggior parte dei casi, l'EMC è causata da esposizione ad agenti irritanti o per contatto con allergeni. Si riconoscono tre principali tipi di EMC: *da contatto irritante*, *allergica da contatto* e *atopica*, sebbene siano frequenti anche forme miste che includono combinazioni delle principali forme.

La cronicizzazione della patologia è caratterizzata dalla persistenza dei sintomi per oltre sei mesi, nonostante un trattamento adeguato, o che recidivano almeno due volte in un periodo di 12 mesi.

La gravità della malattia (lieve, moderata, severa) è definita dalla presenza più o meno contemporanea dei 7 sintomi (eritema, desquamazione, lichenificazione, vescicolazione, edema, ragadi, prurito) e dal grado di estensione della dermatite sulla superficie delle mani (<10%; tra il 10 e il 30%; >30%).

Pertanto, l'EMC risulta una patologia con un grande impatto sociale, personale e sulla qualità della vita del paziente che è costretto a convivere con dolorose spaccature della cute, accompagnate da sanguinamento, vesciche e prurito, con gravi limitazioni della manualità e dell'attività lavorativa.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Il primo approccio terapeutico è rappresentato dalla terapia con cicli intermittenti di *corticosteroidi topici*. La durata effettiva del trattamento e la scelta della potenza della molecola dipendono dalla gravità dell'eczema. Tuttavia, le terapie locali a base di corticosteroidi sono efficaci nella fase acuta e meno nella cronica.

Il ricorso alla *fototerapia* può essere preso in considerazione per le forme resistenti alla terapia topica.

L'utilizzo di *idratanti* e *emollienti*, che ripristinano l'integrità della barriera cutanea, può ridurre la suscettibilità alle sostanze irritanti e coadiuvare le terapie farmacologiche.

Un'alternativa terapeutica, che può essere presa in considerazione nella pratica clinica anche come terapia rotazionale, è costituita dall'uso off label degli *inibitori topici della calcineurina* (es. tacrolimus), che sono approvati per il trattamento della dermatite atopica.

Meccanismo d'azione

L'alitretinoina (acido-9-*cis*-retinoico) è un retinoide fisiologico endogeno in grado di legarsi e di attivare i recettori intracellulari dei retinoidi, regolando l'espressione dei geni specifici che controllano i processi di differenziazione e di proliferazione cellulare e di flogosi immuno-mediata.

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

In Italia, l'alitretinoina è stata autorizzata tramite procedura di mutuo riconoscimento ed è soggetta a prescrizione medica limitativa (RNRL) su prescrizione di centri ospedalieri e universitari di dermatologia con servizio di dermatologia allergologica.

L'alitretinoina rientra tra i farmaci sottoposti al Registro di Monitoraggio AIFA - Dermatologici, ed è prescrivibile solo se vengono soddisfatti i seguenti requisiti di eleggibilità (Tabella 1):

Tabella 1 Requisiti di eleggibilità

Diagnosi	Eczema cronico severo
Eczema prevalentemente	Ipercheratosico/Disidrosico
mTLSS	≥12
Localizzazione	Mani
Associazione con altri farmaci sistemi correlati alla patologia	No
Informazione del potenziale rischio teratogeno per il feto	Si
Utilizzo di un metodo contraccettivo 4 sett. prima dell'inizio del trattamento, durante il trattamento e 5 sett. dopo la fine del trattamento	Si
Attenersi alle misure contraccettive anche in caso di amenorrea	Si
Conferma della paziente di seguire le misure contraccettive	Si
Informazione delle conseguenze legate alla gravidanza e della necessità di interrompere il trattamento e ricevere un consulto rapidamente se sussiste rischio di gravidanza	Si
Test di gravidanza ogni 4 sett. a meno di sterilizzazione tubarica confermata	Si
Informazione sui rischi e delle necessarie precauzioni connesse all'uso del farmaco	Si
Contracezione	Specificare quale
Test di gravidanza	Negativo
Consegna del "Manuale del paziente"	Si
Informazione della necessità di non dare il farmaco ad altre persone	Si
Informazione di non fare donazioni di sangue durante il trattamento	Si
Modulo di Consenso Informato	Si
Restituzione delle capsule inutilizzate in farmacia	Si

Il farmaco è stato approvato sulla base dei risultati dello studio BACH (*Benefit of Alitretinoin in Chronic Hand Eczema*), un RCT di Fase III in doppio cieco, placebo-controllato, condotto in 111 cliniche dermatologiche in Canada e in Europa, nel quale 1.032 pazienti affetti da patologia severa cronica non rispondenti a potenti corticosteroidi topici sono stati randomizzati (2:2:1) a ricevere alitretinoina 30 mg (AL-30; n=409), alitretinoina 10 mg (AL-10; n=418) o placebo (n=205) per 24 settimane. La durata media della malattia nei pazienti inseriti nello studio era di circa 9 anni.

L'endpoint primario ha preso in esame la percentuale di pazienti le cui mani sono state valutate esenti o quasi esenti da lesioni secondo la *Physician Global Assessment* (PGA, Figura 1), una scala che valuta l'area della superficie cutanea coinvolta, i sintomi e l'intensità della malattia. Dopo 24 settimane di trattamento, il 48% dei pazienti trattati con AL-30 e il 28% dei trattati con AL-10 hanno raggiunto l'endpoint primario versus il 17% del gruppo placebo (p<0,001).

L'endpoint secondario ha incluso la modificazione dell'intensità dei sintomi individuali (*modified Total Lesion Sympton Score*, mTLSS, Figura 2), la valutazione globale del paziente, l'estensione della malattia, la risposta parziale e il tempo di ricaduta. In Figura 3 sono riportati i risultati dell'endpoint secondario dopo 24 settimane di trattamento.

Figura 1 Physician Global Assessment (PGA)

PGA severity	Features	Intensity	Area involved ²
Severe	Erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification	At least one moderate or severe	> 30% of affected hand surface
	Vesiculation, oedema, fissures, pruritus/pain	At least one severe	
Moderate	Erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification	At least one mild or moderate	10–30% of affected hand surface
	Vesiculation, oedema, fissures, pruritus/pain	At least one moderate	
Mild	Erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification	At least one mild	Less than 10% of affected hand surface
	Vesiculation, oedema, fissures, pruritus/pain	At least one mild	
Almost clear	Erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification	At least one mild	Less than 10% of affected hand surface
	Vesiculation, oedema, fissures, pruritus/pain	Absent	
Clear	Erythema, scaling, hyperkeratosis/lichenification	Absent	Not detectable
	Vesiculation, oedema, fissures, pruritus/pain	Absent	

²Area involved did not apply to patients with eczema localized to fingertips. Affected hand surface refers to the surface area of the more severely affected side (palm or dorsum) of the more affected hand.

Figura 2 Modified Total Lesion Symptom Score (mTLSS)

Parameter	Description of severity ^a
Erythema	0 = Absent 1 = Faint erythema 2 = Prominent redness 3 = Deep intense red colour
Scaling	0 = Absent 1 = Slight flaking over limited areas, mostly fine scales 2 = Flaking over widespread area(s), coarser scales 3 = Desquamation covering over 30% of the hand, with coarse thick scales
Lichenification/hyperkeratosis	0 = Absent 1 = Mild thickening with exaggerated skin lines over limited areas 2 = Palpable thickening over widespread area(s) 3 = Prominent thickening over widespread area(s) with exaggeration of normal skin markings
Vesiculation	0 = Absent 1 = Scattered vesicles affecting up to 10% of hand, without erosion 2 = Scattered or clustered vesicles affecting up to 30% of hand, without visible erosion or excoriation 3 = High density of vesicles extending over large area(s), or with erosion or excoriation
Oedema	0 = Absent 1 = Dermal swelling over less than 10% of hands 2 = Definite dermal swelling over more than 10% of hand 3 = Dermal swelling with skin induration over widespread area(s)
Fissures	0 = Absent 1 = Cracked skin affecting a small area of the hand 2 = Cracked skin affecting multiple areas of the hand and causing pain 3 = One or more deep fissures and causing bleeding or severe pain
Pruritus/pain	0 = Absent 1 = Occasional, slight discomfort a few times per day 2 = Intermittent, causing discomfort frequently during the day 3 = Persistent or interfering with sleep

^a1 = mild; 2 = moderate; 3 = severe.

Figura 3 Endpoint secondari

	Alitretinoim		
	30 mg	10 mg	Placebo
PaGA, n (%) (clearing or almost clearing)	163 (40%)*	101 (24%)*	31 (15%)
Median % reduction in mTLSS	75%*	56%*	39%
Median % reduction in extent of disease	75%*	50%*	33%
Partial response, n (%)	254 (62.1%)*	207 (49.5%)*	74 (36.1%)
Median time to relapse (months)	5.5	6.2	5.4

mTLSS, modified Total Lesion Symptom Score; PaGA, Patient Global Assessment.
 *P < 0.02 compared with placebo; **P < 0.01 compared with placebo; ***P < 0.001 compared with placebo.

Inoltre, è stato condotto uno studio di ritrattamento di Fase III, in cui sono stati arruolati i pazienti (n=117) dello studio BACH che avevano avuto una ricaduta. I soggetti sono stati randomizzati (2:1) in doppio cieco a ricevere l'alitretinoina, allo stesso dosaggio che avevano assunto nello studio BACH, o placebo, per un periodo di 12-24 settimane. La risoluzione completa o quasi completa dalle lesioni si è avuta nell'80% dei pazienti trattati con AL-30 verso 8% del placebo, e nel 48% del gruppo AL-10 verso 10% del placebo. Il 69% dei pazienti, che aveva risposto al placebo nello studio BACH, ha risposto nuovamente al placebo anche nella fase di ritrattamento.

Riguardo agli endpoint secondari:

- il 92% del gruppo AL-30 e il 71% del gruppo AL-10 hanno mostrato una modifica dell'intensità dei sintomi rispetto al 43% del gruppo placebo;
- il 90% del gruppo AL-30 e il 47% del gruppo AL-10 hanno mostrato una riduzione della superficie delle mani interessata dalle lesioni rispetto al 43% del gruppo placebo;
- il 76% del gruppo AL-30 e il 38% del gruppo AL-10 hanno raggiunto la completa o quasi completa scomparsa dei segni della patologia rispetto al 21% del gruppo placebo.

Costo

L'alitretinoina ha un prezzo *ex-factory* di 414€ (IVA esclusa) 30 cps (terapia per 30 giorni) senza differenza di prezzo tra i due dosaggi. La terapia prevede un trattamento dalle 12 alle 24 settimane a seconda della risposta clinica; pertanto la spesa può variare da 1.242 a 2.484 € a seconda del ciclo di trattamento.

Sicurezza

In generale il profilo di sicurezza dell'alitretinoina è risultato sovrapponibile a quello degli altri retinoidi. L'effetto collaterale più frequentemente riportato è stata la cefalea, che ha portato al ritiro dallo studio il 4% dei pazienti trattati con AL-30 e l'1% di quelli trattati con AL-10. Altri effetti collaterali dose-dipendenti comprendono effetti muco-cutanei (secchezza della cute, occhi, bocca, labbra), iperlipidemia e diminuzione della tiroxina e del TSH. Non è descritta l'insorgenza ritardata di eventi avversi dopo ri-trattamento.

Dal momento che i retinoidi sono potenzialmente teratogeni, l'alitretinoina è controindicata nelle donne in età fertile a meno che non siano rispettate le condizioni dello specifico Programma di Prevenzione della Gravidanza da un mese prima dell'inizio del trattamento fino a 5 settimane dopo la sospensione.

Conclusioni

L'alitretinoina è un farmaco che offre una valida opportunità terapeutica per il trattamento dell'eczema cronico severo delle mani, patologia per la quale non esistono trattamenti alternativi. Il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre i sintomi, la gravità e l'intensità della malattia, nonché l'area cutanea superficiale delle mani coinvolta. Nello studio BACH il dosaggio da 30 mg ha portato a risultati migliori per l'endpoint primario (48% dei pazienti trattati con AL-30) rispetto al dosaggio da 10 mg, per il quale si sono comunque raggiunti risultati apprezzabili (28% del gruppo AL-10).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Tuttavia l'importante potenziale teratogeno e la mancanza di dati riguardo la sicurezza a lungo termine sono aspetti che necessitano di un attento controllo. Anche a tale scopo, la prescrizione dell'alitretinoina è stata vincolata tramite l'inserimento del paziente nel Registro AIFA, che prevede criteri di eleggibilità ristretti per la selezione dei pazienti e garantisce un accesso al farmaco strettamente monitorato.

Inoltre il trattamento con alitretinoina prevede un ciclo definito di terapia, dalle 12 alle 24 settimane, con una rivalutazione del trattamento dopo 3 mesi dall'inizio della terapia.

Sulla base delle evidenze disponibili, la CRF esprime parere positivo all'introduzione del farmaco in PTR nel rispetto dei criteri previsti dal Registro di Monitoraggio AIFA.

Bibliografia

1. Linee Guida e Raccomandazioni SIDeMaST “Dermatite eczematosa delle mani (eczema cronico delle mani)” Vena G.A. et al., Pacini Editore Medicina, maggio 2011
2. Ruzicka T. et al., Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis-retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial *British Journal Dermatology* 2008
3. Bissonnette R. et al. Successful retreatment with alitretinoin in patients with relapsed chronic hand eczema” *British Journal Dermatology* 2009
4. Determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 23 aprile 2010 (G.U. n.1687/2010)

Documento approvato nella seduta della CRF del 14 Luglio 2011