

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1209/2002)

Documento relativo a:

IMIQUIMOD

Maggio 2006

Imiquimod

Indicazioni registrate

L'EMA ha autorizzato il farmaco con la seguente indicazione "Imiquimod crema è indicata per il trattamento topico dei condilomi acuminati esterni genitali e perianali (condylomata acuminata) e dei carcinomi basocellulari superficiali di piccola dimensione nei pazienti adulti."

L'imiquimod è un modificatore della risposta immunitaria. Nel corso di studi clinici è stata dimostrata l'induzione dell'interferone alfa e di altre citochine in seguito all'applicazione di imiquimod crema sul tessuto condilomatoso genitale. Uno studio farmacocinetico ha evidenziato aumento dei livelli sistemici di interferone alfa e di altre citochine in seguito all'applicazione topica di imiquimod.

Trattamento di riferimento disponibile per le patologie elencate

Per quanto riguarda i condilomi acuminati, sono disponibili diverse modalità di trattamento, anche se nessuno di essi può essere considerato di riferimento. I fattori che influenzano la modalità di trattamento sono la localizzazione della lesione e le sue dimensioni, l'età e lo stato immunitario del paziente. Tali metodi comprendono la crioterapia con azoto liquido, per la maggior parte delle localizzazioni, soluzioni di podofilotossina (da poco collocata in fascia C) per i condilomi genitali, l'escissione chirurgica e l'ablazione mediante laser (Harrison, 16th edition). Non sono disponibili terapie antivirali specifiche.

Le terapie del carcinoma basocellulare, una condizione frequente, facilmente curabile e raramente mortale, sono essenzialmente di tipo chirurgico (criochirurgia, elettroessiccazione e raschiamento), ma possono essere impiegate anche la radioterapia e la laserterapia.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Non esistono studi comparativi che confrontino direttamente l'imiquimod rispetto agli altri trattamenti disponibili né per i condilomi acuminati né per il carcinoma basocellulare.

Condilomi acuminati: l'autorizzazione EMA del prodotto per questa indicazione terapeutica risale al 1998. Tale autorizzazione si era basata sui risultati di 4 studi clinici di fase III verso placebo (rappresentato dal veicolo di dissoluzione dell'imiquimod). L'applicazione topica della crema al 5%, tre volte alla settimana, per un periodo medio di circa 16 settimane, aveva comportato un tasso di scomparsa del condiloma del 15-52% dei soggetti trattati, rispetto al 3-18% del veicolo. Tuttavia, il periodo di follow-up di questi studi è stato troppo breve per consentire una stima del tasso di recidiva con il trattamento a base di imiquimod¹.

Il tasso di ricaduta, derivato da altri studi è stato maggiore, ma non statisticamente significativo, nel gruppo trattato con imiquimod (in media il 19%) rispetto al placebo^{2,3}.

Inoltre, i dati emersi da altri studi clinici hanno dimostrato una maggiore efficacia del farmaco nelle donne rispetto agli uomini. Due studi clinici controllati successivi hanno dimostrato tassi analoghi, o anche superiori, di scomparsa dei condilomi^{4,5}.

Carcinoma basocellulare: l'efficacia di imiquimod applicato 5 volte alla settimana per 6 settimane è stata valutata in due studi clinici in doppio cieco controllati verso placebo. In un'analisi cumulativa dei due studi, si è osservata la guarigione a livello istologico nell'82% (152/185) dei pazienti. Tali risultati sono statisticamente significativi ($p < 0,001$) rispetto al gruppo placebo, nel quale la guarigione è stata osservata rispettivamente nel 3% (6/179) e nel 2% (3/179) dei pazienti⁶. Dati a due anni da uno studio aperto non controllato a lungo termine indicano che una percentuale stimata del 79% [95% IC (74%, 85%)] di tutti i soggetti sottoposti inizialmente al trattamento sono clinicamente guariti e sono rimasti tali per 24 mesi. Non sono tuttora disponibili dati relativi al tasso di ricaduta oltre i 24 mesi⁷.

Secondo una rassegna sistematica apparsa sul BMJ nel 2004⁸, la chirurgia e la radioterapia restano le opzioni di prima linea per questo tipo di patologia con tasso di recidiva a 5 anni del 5% per l'escissione chirurgica.

Conclusioni

L'AIFA ha classificato il farmaco in A/PT/PHT. L'ammissione alla rimborsabilità di questo farmaco dal modesto profilo di efficacia appare scarsamente giustificata soprattutto in termini di rapporto costo/efficacia[§]. Tuttavia, la considerazione del rischio di una spesa difficilmente controllabile qualora il farmaco fosse disponibile tramite l'assistenza farmaceutica convenzionata esterna ha suggerito alla CRF di includere il farmaco in PTR al solo fine di consentirne la distribuzione diretta, con richiesta motivata personalizzata che giustifichi come non sia possibile praticare i trattamenti di prima linea.

Bibliografia

1. <http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/aldara/Aldara-H-C-179-II-20.pdf>
2. Beutner KR, Tyring SK, Trofatter KF Jr, Douglas JM Jr, Spruance S, Owens ML, Fox TL, Hougham AJ, Schmitt KA. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:789-94.
3. Beutner KR, Spruance SL, Hougham AJ, Fox TL, Owens ML, Douglas JM Jr. J Am Acad Dermatol. 1998 Feb;38(2 Pt 1):230-9.
4. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. J Dermatol. 2004 Aug;31(8):627-31.
5. Sauder DN, Skinner RB, Fox TL, Owens ML. Sex Transm Dis. 2003 Feb;30(2):124-8.
6. Geisse J, Caro I, Lindholm J, Golitz L, Stampone P, Owens M. J Am Acad Dermatol. 2004 May;50(5):722-33.
7. Gollnick H, Barona CG, Frank RG, Ruzicka T, Megahed M, Tebbs V, Owens M, Stampone P. Eur J Dermatol. 2005 Sep-Oct;15(5):374-81.
8. Bath-Hextall F, Bong J, Perkins W, Williams H. BMJ. 2004 Sep 25;329(7468):705.

Documento approvato nella seduta della CRF del 25 maggio 2006

[§] Il prezzo al pubblico di una confezione da 12 bustine monouso è di €84,83 (circa 7 € per applicazione). La collocazione del medicinale in PT/PHT offre, d'altra parte, una opportunità di contenimento della spesa, anche in considerazione dello sconto del 10% per la fornitura alle strutture pubbliche (prezzo ex-factory: €51,40 – 10% = €46,26 – costo di una applicazione: €3,86).