

## **RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI METILAMINOLEVULINATO L01XD** (Metvix®)

**Presentata da** *Commissione Terapeutica Provinciale di Cagliari*

**In data** novembre 2008

**Per le seguenti motivazioni:**

*Terapia delle neoplasie cutanee superficiali per le quali esistono controindicazioni ai trattamenti convenzionali (chirurgia, radioterapia, crioterapia).*

### **1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE**

#### **Cheratosi attinica e Malattia di Bowen**

Lesione precancerosa ad alto rischio di evoluzione verso il carcinoma spinocellulare (10% in 10 anni). Il rischio di trasformazione nei pazienti immunocompromessi (pazienti trapiantati) è 100 volte superiore rispetto alla popolazione normale.

La cheratosi attinica si manifesta come una lesione circoscritta, eritematosa, raramente pigmentata, secca e ruvida al tatto. Le lesioni sono spesso multiple e colpiscono le zone più esposte al sole: dorso delle mani, guance, padiglioni auricolari, fronte e cuoio capelluto. La malattia di Bowen (carcinoma spino cellulare in situ) si manifesta come papula o chiazza asintomatica, rosa-rossa, desquamante, fissa, con graduale estensione centrifuga e possibile lieve rilevamento sulla cute e margini netti e irregolari.

I trattamenti comunemente effettuati utilizzano farmaci topici come il 5-fluorouracile e la crioterapia con azoto liquido applicato sulle singole lesioni; altre opzioni sono rappresentate da radioterapia, dalla chirurgia laser e dalla diatermocoagulazione.

#### **Carcinoma basocellulare o basalioma**

Origina dalle cellule dello strato basale dell'epidermide e rappresenta la forma più comune di tumore della pelle. Si localizza prevalentemente al volto, tronco e cuoio capelluto. Si distinguono tre forme: nodulare, superficiale, sclerosante. Il carcinoma basocellulare ha crescita invasiva locale e solo eccezionalmente può dar luogo a metastasi. Il trattamento di scelta è quello chirurgico, che mira ad asportare completamente la lesione tumorale. In base al tipo, alla dimensione, alla posizione e alla profondità del tumore possono essere in alcuni casi utilizzati anche la crioterapia con azoto liquido, la diatermocoagulazione e la radioterapia.

### **2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE**

L'opzione farmacologia disponibile per uso topico è il 5-fluorouracile. Sono utilizzate altre metodiche come radioterapia, laserterapia, diatermocoagulazione, chirurgia.

### 3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

#### Indicazioni

Trattamento di cheratosi attiniche di lieve spessore o non ipercheratosiche e non pigmentate del viso e del cuoio capelluto, nei casi in cui le altre terapie si considerano meno appropriate.

Esclusivamente per il trattamento di carcinoma basocellulare superficiale e/o nodulare per il quale non sono indicate le altre terapie disponibili, a causa di possibile morbidità associata al trattamento e scarso esito cosmetico, quali lesioni sulla parte centrale del viso o sulle orecchie, lesioni su cute gravemente danneggiata dal sole, lesioni estese o ricorrenti.

Trattamento del carcinoma a cellule squamose in situ (malattia di Bowen) laddove l'asportazione chirurgica sia considerata un'alternativa meno appropriata.

#### Somministrazione

Applicazione locale della crema 16% sulle lesioni cutanee per lo spessore bdi 1 mm per un periodo di tre ore e successiva esposizione della cute trattata alla luce rossa.

### 4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

#### Cheratosi attinica

L'efficacia della terapia con metiaminolevulinato (MAL) nella cheratosi attinica è stata valutata in tre studi multicentrici, controllati, randomizzati vs placebo o crioterapia. In tutti gli studi i pazienti reclutati erano affetti da cheratosi attinica di grado medio o moderato al viso e al cuoio capelluto. L'endpoint primario era la percentuale di lesioni guarite completamente, l'endpoint secondario era la risposta cosmetica complessiva, valutata sia dagli sperimentatori che dai pazienti nei casi di risposta completa, secondo 4 livelli di giudizio: ottimo, buono, discreto e scarso. La valutazione della risposta è stata effettuata in tutti gli studi dopo 3 mesi dal trattamento.

Il **primo studio**, in doppio cieco, condotto negli USA, ha incluso 80 pazienti trattati con MAL o con una crema contenente placebo; il trattamento veniva ripetuto dopo una settimana. Sono stati valutati 77 pazienti, una percentuale significativamente superiore di lesioni trattate con MAL che aveva ottenuto un risultato completo (32 pazienti) si osserva un risultato cosmetico da ottimo a buono per il 97% degli sperimentatori e per il 91% dei pazienti.

Nel **secondo studio**, australiano, 200 pazienti sono stati randomizzati a crioterapia con ossido d'azoto spray (89) per una sessione, MAL (88) o placebo (23) per due sessioni; lo studio era in aperto rispetto alla crioterapia e in doppio cieco rispetto a placebo (5). Sono stati valutati 182 pazienti per un totale di 763 lesioni: 86 pazienti nel gruppo crioterapia, 77 nel gruppo MAL e 19 nel gruppo placebo. La percentuale di lesioni completamente guarite era del 91% nel gruppo MAL, del 68% nel gruppo crioterapia e del 30% nel gruppo placebo con  $p < 0.001$  in entrambi i casi. Il risultato cosmetico veniva considerato eccellente dagli sperimentatori nell'83% dei soggetti trattati con MAL e nel 51% dei soggetti trattati con crioterapia in cui le lesioni si erano risolte completamente ( $p < 0.001$ ). Questa percentuale a giudizio dei pazienti era rispettivamente del 76% e del 56% ( $p = 0.013$ ).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Il **terzo studio**, in aperto, condotto in Europa, ha confrontato l'efficacia di un singolo ciclo di terapia con MAL rispetto a un doppio ciclo di crioterapia, 202 pazienti arruolati per un numero totale di 732 lesioni; 193 pazienti (699 lesioni in totale) valutabili. La percentuale di risposte complete è risultata superiore nel braccio trattato con crioterapia, rispetto a quello trattato con MAL, anche se in maniera non statisticamente significativa (75% vs 69%). Da considerare però che il confronto è stato fatto fra 2 cicli di crioterapia vs un ciclo di MAL. Per quanto riguarda il risultato cosmetico si è rilevato invece un vantaggio nei pazienti trattati con MAL, ma anche qui non significativo: 96% vs 81% secondo i clinici, 98% vs 91% secondo i pazienti.

### **Carcinoma basocellulare o basalioma**

Abbiamo **4 studi comparativi di cui uno solo pubblicato**. In questo studio, 103 pazienti affetti da carcinoma basocellulare nodulare accertato istologicamente e non precedentemente trattati sono stati randomizzati in aperto a trattamento con MAL 160 mg/g ripetuto dopo una settimana vs trattamento chirurgico delle lesioni. Il trattamento con MAL poteva essere ripetuto dopo 3 mesi per un ulteriore ciclo di due sessioni nel caso di lesioni non guarite. Endpoint principale: la guarigione delle lesioni a tre mesi dal trattamento, endpoint secondario il risultato cosmetico. E' stata effettuata la valutazione di eventuali ricadute e del risultato cosmetico a 12 e 24 mesi, il risultato cosmetico è stato valutato sia dai clinici che dai pazienti. Il 24% delle lesioni trattate con MAL ha avuto bisogno di un secondo ciclo di trattamento. La valutazione a tre mesi, su 97 pazienti valutabili, ha rilevato una guarigione completa nel 98% delle lesioni trattate chirurgicamente e nel 91% di quelle trattate con MAL. Questa differenza rientra nel limite del 15% fissato dal protocollo per stabilire una non inferiorità di MAL rispetto alla chirurgia. La rivalutazione a 12 e 24 mesi ha mostrato una percentuale di lesioni non guarite e di ricadute superiore nel gruppo trattato con MAL: 13% e 19% rispettivamente nei pazienti trattati con MAL vs 2% e 4% nei pazienti trattati chirurgicamente.

Il risultato complessivo è risultato statisticamente superiore per il trattamento MAL in tutte le valutazioni nel caso degli sperimentatori, e nelle valutazioni dei pazienti a 12 e 24 mesi.

I risultati dei tre studi comparativi non pubblicati, due in doppio cieco vs placebo e uno in aperto vs crioterapia, sono riportati in una review. I 2 studi verso placebo hanno incluso in totale 131 pazienti affetti da carcinoma basocellulare nodulare, trattati con MAL o con placebo per 2 volte a intervalli di una settimana. Per assicurare comunque un trattamento adeguato ai pazienti, le lesioni sia risolte che non risolte venivano trattate chirurgicamente dopo 3 o 6 mesi. Una risposta completa è stata rilevata nel 73-79% delle lesioni per il trattamento MAL e nel 21% per il trattamento con placebo. Il risultato cosmetico è stato valutato da buono ad eccellente nel 93-95% dei casi nei pazienti sottoposti a trattamento attivo.

Lo studio in aperto ha arruolato 118 pazienti affetti da carcinoma basocellulare superficiale trattati con MAL (per una sola volta) o con doppio ciclo di crioterapia. Dopo 3 mesi dal trattamento la percentuale di lesioni completamente guarite era simile con MAL o crioterapia (97% vs 95%), a 12 mesi invece, la percentuale di ricadute era significativamente inferiore con MAL (8% vs 16% con crioterapia). Un maggior numero di pazienti ha ottenuto un risultato cosmetico buono o eccellente con MAL (89%) rispetto a crioterapia (50%).

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Nel settembre 2003 il comitato di esperti dermatologi della FDA ha deciso di non raccomandare l'approvazione del metilaminolevulinato per il carcinoma basocellulare nodulare primario, le motivazioni di tale decisione non sono state specificate ma il comitato si è espresso favorevolmente sulla sicurezza del prodotto.

### 5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSIE INDICAZIONI

Nella **cheratosi attinica** la terapia fotodinamica con metilaminolevulinato si è dimostrata superiore al placebo in maniera statisticamente significativa e simile alla crioterapia. I risultati migliori si sono ottenuti nelle lesioni superficiali più sottili. Il risultato cosmetico ottenuto è stato giudicato di buona o ottima qualità sia dagli sperimentatori che dai pazienti. Non sono disponibili studi di confronto con l'altra opzione farmacologia disponibile per uso topico, il 5-fluorouracile, né con altre metodiche come radioterapia, laserterapia, diatermocoagulazione.

Nel **carcinoma basocellulare** la terapia fotodinamica con metilaminolevulinato si è dimostrata statisticamente superiore a placebo e simile alla crioterapia, ma inferiore al trattamento chirurgico, sia nella guarigione delle lesioni sul breve periodo che nella percentuale di ricadute a 12 e 24 mesi. Nei casi di successo il risultato cosmetico rilevato era superiore rispetto a quello ottenuto con altre terapie.

In definitiva il ruolo del metilaminolevulinato non è ancora del tutto chiaro perché non esistono studi di confronto con altri trattamenti e non si è dimostrato superiore alla crioterapia nella cheratosi attinica e nel carcinoma basocellulare e addirittura in questo secondo caso inferiore al trattamento chirurgico.

### 6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO:

L'impiego del metilaminolevulinato nella cheratosi attinica potrebbe essere riservato a quei casi in cui la localizzazione in sedi anatomiche particolari richieda un risultato cosmetico particolarmente buono, mentre nel carcinoma basocellulare l'utilizzo deve essere limitato a quei casi in cui la terapia chirurgica non può essere applicata.

### 7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Il costo di una confezione di Metvix crema da 2 g (160 mg/g) è di 387,27 euro (prezzo al pubblico), il costo del trattamento per paziente varia da circa 160 a 240 euro considerando che una confezione è sufficiente per trattare una lesione di circa 20 cm<sup>2</sup> (2-3 pazienti a seconda della dimensione della lesione) una sola volta, se il trattamento deve essere ripetuto il costo raddoppia.

Si precisa che il costo di una lampada necessaria per la produzione della luce rossa a spettro continuo è circa 800 euro+IVA.

### 8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

## SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

### MOTIVAZIONI

Il costo del metilaminolevulinato è piuttosto elevato mentre le evidenze scientifiche sono scarse.

### BIBLIOGRAFIA

1. Parisier DM et al. – Photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for actinic keratosis: Results of a prospective randomized multicenter trial. J. Am. Acad. Dermatol 2003, 48, pp 227-232;
2. Freeman M. et al – A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix<sup>®</sup>) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. J. Dermatol. Treat 2003, 14, pp. 99-106;
3. Szeimies RM et al. \_ Photodynamic therapy using topical methyl 5-aminolevulinate compared with cryotherapy for actinic keratosis: A prospective, randomized study. J. Am. Acad. Dermatol. 2002, 47, pp 258-262;
4. Rhodes LE et al. – Photodynamic Therapy Using Topical Methyl Aminolevulinate vs Surgery for Nodular Basal Cell Carcinoma. Results of a Multicenter Randomized Prospective Trial. Arch. Dermatol. 2004, 140 pp. 17-23;
5. Foley P. – Clinical efficacy of methyl aminolevulinate (Metvix<sup>®</sup>) photodynamic therapy. J. Dermatol. Treat 2003, 14 (suppl. 3), pp. 15-22.