



Giunta Regionale della Campania

Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il
Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale
UOD Politica del farmaco e dispositivi

REGIONE CAMPANIA

Prot. 2023. 0479899 09/10/2023 12,40

Mitt. : 500406 Politica del farmaco e dispositi...

Dest. : AI DIRETTORI GENERALI

Classifica : 50.4. Fascicolo : 11 del 2023



Ai Direttori Generali
AA.SS.LL., AA.OO., AA.OO.UU
IRCCS Pascale

e per loro tramite

Ai Direttori Sanitari Aziendali
Ai Direttori Sanitari di Presidio Ospedaliero
Ai Responsabili Dipartimenti Farmaceutici ASL
Ai Responsabili Farmacie Ospedaliere

Al responsabile struttura operativa Sani.ARP
michele.tari@pec.aslcamerino1.it
saniarp@aslcamerino1.it

e p.c. Al Direttore Generale SO.RE.SA. S.p.A.

Al referente Flussi Informativi SORESA
flussifarmaceutici@soresa.it

**Oggetto: Determina Aifa 15 febbraio 2023. Specialità medicinale IKERVIS (p.a. ciclosporina)
e aggiornamento nota Aifa 83**

L'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA con la Determina N. 95/2023 del 15 febbraio 2023, pubblicata nella G.U. n. 50 del 28.02.2023, ha disposto la riclassificazione con regime di rimborsabilità SSN del medicinale per uso umano IKERVIS (p.a. ciclosporina) per la seguente indicazione terapeutica:

Indicazione terapeutica autorizzata

- "trattamento della cheratite grave in pazienti adulti con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali".

Indicazione terapeutica rimborsata

- "trattamento della cheratite grave in pazienti adulti, affetti da malattia di Sjögren, con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali".

Il medicinale IKERVIS (p.a. ciclosporina) , nella confezione: 1 mg/ml- collirio, emulsione - uso oftalmico - A.I.C. n. 044013011/E (in base 10) - è classificato ai fini della rimborsabilità in classe : A-PHT/ Nota AIFA 83.

La Nota AIFA 83, con Determina AIFA n.DG/29/2023 del 19/01/2023, è aggiornata con l'inserimento del principio attivo Ciclosporina A (IKERVIS)

Ai fini della fornitura il medicinale IKERVIS è soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti – oculista (RRL).

A seguito di valutazione da parte del Tavolo Tecnico Regionale Farmaceutico, di cui al D.P.G.R.C. n. 163/2021, nelle more dell'adozione di apposito provvedimento amministrativo di aggiornamento del PTR, sono autorizzate alla prescrizione le U.O./Ambulatori di Oculistica/Oftalmologia delle AA.SS.LL., AA.OO., AA.OO.UU., IRCCS,

Obbligo di compilazione del MUP informatico Sani.ARP .

Erogazione in distribuzione diretta. File F canale D.

Si allega Nota Aifa 83.

Referente Centri Prescrittori Dott.ssa Imma Mancini 081/7969788; imma.mancini@regione.campania.it

La funzionaria

Dott.ssa Imma Mancini

Il Dirigente Staff 93/UOD 06

Dr. Ugo Trama

NOTA 83

Prescrizione a carico del SSN dei farmaci per il trattamento topico della xeroftalmia (sindrome dell'occhio secco-DED) nella malattia di Sjögren

Farmaci inclusi nella nota AIFA	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:
Sostituti lacrimali a base di carbomer o carbopol (Siccafluid®) Confezioni: Gel oftalmico 30 monodosi 0,5 mg-2,5 mg/g	trattamento sintomatico dei pazienti affetti da malattia di Sjögren o fenomeno di Sjögren (sindrome secca su base autoimmune)
Ciclosporina A (Ikervis®) Confezioni: Collirio 30 contenitori monodose 1 mg/ml	trattamento della cheratite grave in pazienti adulti, affetti da malattia di Sjögren, con sindrome dell'occhio secco non migliorata malgrado il trattamento con sostituti lacrimali

BACKGROUND

La Sindrome di Sjögren (SS) è una malattia cronica autoimmune ad eziologia sconosciuta la cui presentazione principale e più comunemente descritta è la secchezza delle mucose superficiali (sindrome secca). Poiché attualmente non sono disponibili terapie curative, la terapia della SS è solo sintomatica ed è diretta alla riduzione delle manifestazioni di insufficienza delle secrezioni esocrine.

In considerazione del decorso cronico della Sjögren, le Linee Guida [1-3] raccomandano l'uso di terapie topiche che presentano effetti collaterali minimi o reversibili. Queste terapie dovrebbero essere iniziate immediatamente dopo la diagnosi della disfunzione ghiandolare.

I pazienti affetti da insufficienza delle secrezioni esocrine a livello oculare (xeroftalmia o sindrome dell'occhio secco-DED) presentano un'osmolarità lacrimale elevata che provoca alterazioni della superficie sia corneale che congiuntivale poiché il film lacrimale iperosmotico ha un effetto pro-infiammatorio. L'approccio terapeutico alla correzione della secchezza oculare prevede l'utilizzo, in prima linea, di sostituti lacrimali in forma di collirio, gel o unguento, i cui componenti principali sono agenti lubrificanti a base polimerica o addensanti che hanno lo scopo di aggiungere volume ai condotti lacrimali, aumentare il tempo di permanenza delle lacrime artificiali sulla superficie oculare e ridurre l'attrito tra palpebra e bulbo oculare [4].

Gli studi a sostegno dell'utilizzo dei sostituti lacrimali nella sindrome dell'occhio secco hanno evidenziato miglioramenti degli esiti oculari soggettivi e oggettivi, ma nell'ampia varietà di sostituti lacrimali disponibili, nessuno dei prodotti studiati ha

dimostrato una chiara superiorità rispetto alle alternative [6]; anche una revisione Cochrane sui farmaci per la sindrome dell'occhio secco (DED) ha dimostrato che pur nell'inconsistenza e variabilità degli studi disponibili, questi prodotti sono sicuri ed efficaci [7].

Per i pazienti che necessitano di più di quattro-sei somministrazioni giornaliere le linee guida raccomandano l'utilizzo di formulazioni prive di conservanti in quanto l'utilizzo di colliri con benزالconio cloruro o con acido etilendiamminotetraacetico (EDTA) potrebbe risultare lesivo dell'epitelio oculare o citotossico; inoltre per il controllo notturno dei sintomi o nei pazienti che richiedono frequenti applicazioni è consigliata l'applicazione di formulazioni più dense/viscose, come gel o unguenti, che presentano un tempo di permanenza sulla superficie oculare più lungo rispetto alle soluzioni. Tuttavia, queste formulazioni possono provocare offuscamento della vista e devono essere accuratamente rimosse al mattino per evitare il rischio di blefariti.

Tra le numerose formulazioni disponibili, i preparati a base del polimero carbomer (o carbopol) hanno dimostrato una certa efficacia nel trattamento della xeroftalmia in una popolazione mista comprendente anche pazienti con DED da Sindrome di Sjögren [8,9]. Il carbomer è una resina polimerica solubile in acqua che garantisce una permanenza più prolungata sulla superficie oculare; attualmente è presente sul mercato, in formulazione di gel oftalmico anche priva di conservanti ed è raccomandato dalle Linee Guida della *British Society for Rheumatology* per la DED secondaria a Sindrome di Sjögren di livello "mild" [1].

Nel caso in cui i sostituti lacrimali non siano sufficientemente efficaci nel trattamento della xeroftalmia, le Linee Guida [1-3] raccomandano il trattamento locale con collirio a base di ciclosporina. La ciclosporina (nota anche come ciclosporina A) è un polipeptide ciclico con attività immunomodulatoria e proprietà immunosoppressive. Nei pazienti affetti da sindrome dell'occhio secco, dopo somministrazione oculare, la ciclosporina viene passivamente assorbita dagli infiltrati di linfociti T presenti nella cornea e nella congiuntiva, inattivando la calcineurina fosfatasi. L'inattivazione della calcineurina fosfatasi indotta dalla ciclosporina blocca il rilascio di citochine pro-infiammatorie come IL-2 con conseguente effetto antinfiammatorio.

Negli studi registrativi, nella sottopopolazione di pazienti con DED grave affetti da Sindrome di Sjögren [10-14], l'impatto del trattamento della ciclosporina sui segni infiammatori (punteggio *clinical frailty scale* – CFS) è stato migliore rispetto alla popolazione totale in studio, rappresentata da pazienti affetti da DED, con un tasso di risposta alla CFS dopo sei mesi del 53,8% rispetto al 29,4% del gruppo di controllo rappresentato dal veicolo del collirio. Questa differenza può essere considerata oltre che statisticamente significativa (Odds Ratio: 2,80 [da 1,12 a 7,01], $p=0,026$) anche clinicamente rilevante. Inoltre, l'effetto della ciclosporina è attribuibile sia

alle risposte precoci (entro tre mesi) che a quelle tardive (che si verificano tra tre e sei mesi). L'efficacia è stata confermata dagli studi di estensione che hanno mostrato assenza di recidive a 24 mesi nella maggior parte dei pazienti trattati. Nel complesso, i dati clinici disponibili dimostrano un effetto clinicamente rilevante della ciclosporina nella xerofthalmia della malattia di Sjögren, in quanto consente di tenere sotto controllo il processo infiammatorio e di prevenire la progressione della malattia.

Bibliografia

1. Price E.J. et al., The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology* 2017; 56: e24-e48.
2. Ramos-Casals M., On behalf of the EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group, et al., EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020; 79: 3-18.
3. Vivino F.B. et al., New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 ;42(3):531-51. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.010.
4. Foulks G. N. et al., Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease 2015; 13: 118-32. doi: 10.1016/j.jtos.2014.12.001.
5. Vivino F.B. et al., New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 ;42(3):531-51. doi: 10.1016/j.rdc.2016.03.010.
6. Pilar B. Z. et al., Efficacy and safety of topical and systemic medications: a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome. *RMD Open.* 2019 Oct 28;5(2): e001064. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001064.
7. Pucker A.D. et al., Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009729. doi: 10.1002/14651858.CD009729.
8. Sullivan L.J. et al., Efficacy and Safety of 0.3% Carbomer Gel Compared to Placebo in Patients with Moderate-to-Severe Dry Eye Syndrome. *Ophthalmology* 1997; 104: 1402-8.
9. Bron A.J. et al., Comparison of the efficacy and safety of two eye gels in the treatment of dry eyes Lacrinorm and Viscotears. *Royal College of Ophthalmologist* 1998; 12: 839-47.
10. EMA. Ikervis Ciclosporina. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ikervis>.
11. Leonardi, A. et al., Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol* 2016; 26: 287-96.
12. Baudouin, C. et al., One-Year Efficacy and Safety of 0.1% Cyclosporine a Cationic Emulsion in the Treatment of Severe Dry Eye Disease. *Eur J Ophthalmol* 2017; 27: 678-85.
13. Labetoulle M. et al., Persistence of Efficacy of 0.1% Cyclosporin A Cationic Emulsion in Subjects with Severe Keratitis Due to Dry Eye Disease: A Nonrandomized, Open-label Extension of the SANSIKA Study. *Clin Ther*, 2018; 40: 1894-1906.
14. Pisella, P.J. et al., Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program. *Clin Ophthalmol*, 2018. 12: 289-299.