

ANALISI DELLA RICHIESTA DI INSERIMENTO DI FLUTICASONE PROPIONATO

Alcune malattie infiammatorie croniche che colpiscono primariamente la cute, soprattutto quando le lesioni abbiano estensione limitata, possono essere efficacemente controllate, attraverso il ricorso a steroidi per applicazione topica. L'applicazione topica del farmaco offre il vantaggio di limitare, in buona parte, gli effetti al sito di applicazione. Le condizioni cliniche che possono trarre beneficio da un trattamento con steroidi topici comprendono: gli **eczemi da contatto**, la **dermatite atopica**, la **psoriasi (per lesioni di estensione limitata, in genere inferiore al 10% della superficie corporea)**, il pemfigoide bolloso, il lichen planus, il lupus eritematoso discoide cronico e in misura più limitata la vitiligine.

In base alla loro potenza, valutata in genere attraverso test di vasocostrizione, gli steroidi topici possono essere classificati come:

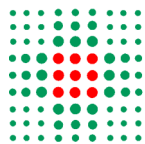
- deboli o di classe I (ad es. idrocortisone, prednisone, clobetasone butirrato),
- moderatamente potenti o di classe II (ad es. triamcinolone acetonide, betametasona benzoato e valerato¹),
- potenti o di classe III (ad es. difluocortolone valerato, betametasona dipropionato, fluocinamide) e
- molto potenti o di classe IV (ad es. clobetasolo propionato).

Un differente modo di classificare gli steroidi topici prevede classi da 1 a 7 ove:

- la classe 1 comprende steroidi molto potenti e
- la classe 7 steroidi deboli.

L'efficacia degli steroidi topici si può potenziare aumentandone l'assorbimento attraverso medicazioni occlusive. Fondamentale è poi considerare la diversa capacità di assorbimento delle varie zone corporee: se si assume pari a 1 l'assorbimento sull'avambraccio, sullo scroto questo è 40 volte maggiore, 6 volte maggiore sulla fronte e 4 volte maggiore nella regione delle ascelle.

¹ Il NICE: Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema Technology Appraisal 81 August 2004 inserisce il betametasona valerato 0.025% crema e unguento tra i moderatamente potenti e il betametasona valerato 0.1% crema e unguento tra i potenti.



FLUTICASONE PROPIONATO (FLIXODERM®)

GlaxoSmithKline S.p.A.

0,05% crema 30 g

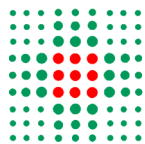
0,005% unguento 30 g

CLASSE	A
RICETTA	RR - medicinale soggetto a prescrizione medica
ATC	D07AC17 - Fluticasone
GRUPPO TERAP.	Corticosteroidi
PREZZO	€ 5,82
FORMA FARMACEUTICA	Crema e Unguento
NOTA SSN	88

➤ **Indicazioni registrate:**

Fluticasone propionato è indicato per il trattamento negli adulti e nei bambini di un anno di età ed oltre, delle manifestazioni infiammatorie e del prurito nelle dermatosi cortisonosensibili quali:

- **eczema, compreso l'eczema atopico, infantile e discoide;**
- prurigo nodularis;
- **psoriasi (esclusa la psoriasi a placche diffusa);**
- neurodermatosi, compreso il lichen simplex;
- lichen planus;
- dermatite seborroica;
- reazioni allergiche da contatto;
- lupus eritematoso discoide;
- eritroderma generalizzato in associazione alla terapia steroidea sistemica;
- punture di insetti;
- miliaria rubra.



➤ **Alternative terapeutiche in Prontuario:**

Betametasona valerato 0,1% 30 g. emulsione cutanea e unguento (*Ecoval®70*) indicato nelle dermatopatie sensibili ai corticosteroidi quali:

- dermatite seborroica;
- **dermatite atopica;**
- dermatite da contatto allergica o irritativa;
- lichen;
- **psoriasi (esclusa la psoriasi a placche diffusa);**
- neurodermiti e altre.
- Trattamento sintomatico del prurito.

Note:

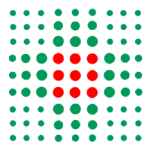
Nota 88 - La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi di specialisti, secondo modalità adottate dalle Regioni e dalle Province Autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni: - pazienti affetti da patologie cutanee gravi e croniche (ad es. psoriasi, dermatite atopica). Principi attivi: corticosteroidi per uso topico

Classe A: limitatamente a patologie gravi e croniche, solo su diagnosi e piano terapeutico di centri individuati dalle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano.

Unguento - Le dermatosi secche squamose ad impronta lichenoidale ed ipercheratosica risentono maggior beneficio dall'applicazione dell'unguento. La base grassa esplica infatti un vantaggioso effetto emolliente che permette al cortisonico di agire in profondità.

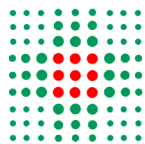
Crema - L'applicazione della crema è indicata in tutte le lesioni con qualunque localizzazione. Il veicolo idrodispersibile fa preferire la crema nel trattamento delle superfici cutanee delicate ed umide.

	Fluticasone propionato	Betametasona valerato
Indicazioni registrate	Trattamento negli adulti e nei bambini di un anno di età ed oltre, delle manifestazioni infiammatorie e del prurito nelle	Dermatopatie sensibili ai corticosteroidi quali: <ul style="list-style-type: none">• dermatite seborroica;• dermatite atopica;



	<p>dermatosi cortisonosensibili quali:</p> <ul style="list-style-type: none">• eczema, compreso l'eczema atopico, infantile e discoide;• prurigo nodularis;• psoriasi (esclusa la psoriasi a placche diffusa);• neurodermatosi, compreso il lichen simplex;• lichen planus;• dermatite seborroica;• reazioni allergiche da contatto;• lupus eritematoso discoide;• eritroderma generalizzato in associazione alla terapia steroidea sistemica;• punture di insetti;• miliaria rubra	<ul style="list-style-type: none">• dermatite da contatto allergica o irritativa;• lichen;• psoriasi (esclusa la psoriasi a placche diffusa);• neurodermiti e altre.• Trattamento sintomatico del prurito.
--	---	---

	Fluticasone propionato	Betametosone valerato
Caratteristiche	<p>Corticosteroide potente.</p> <p>Un trattamento prolungato e intensivo con potenti preparazioni corticosteroidi può causare lesioni atrofiche a livello cutaneo come assottigliamento, strie, ipertricosi ed ipopigmentazione.</p> <p>Il trattamento della psoriasi con corticosteroidi o, in caso di</p>	<p>Corticosteroide moderatamente potente e potente (a seconda della concentrazione). Disponibile in Italia la concentrazione potente.</p> <p>L'uso prolungato e ad alte dosi di preparazioni a base di corticosteroidi ad elevata attività può causare cambiamenti atrofici locali della cute quali assottigliamento e strie in particolare se si usano bendaggi</p>

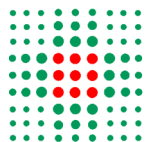


	sospensione, può provocare la comparsa della forma pustolosa della malattia.	occlusivi o se sono coinvolte le pliche cutanee. In casi molto rari, si pensa che il trattamento della psoriasi con corticosteroidi (o la sua sospensione) abbia causato la forma pustolosa della malattia.
Posologia	Negli adulti e nei bambini di un anno di età ed oltre, applicare sulle superfici cutanee da trattare uno strato sottile di crema o unguento una o due volte al giorno	Applicare delicatamente sulla superficie da trattare un piccolo quantitativo del prodotto unguento, crema o emulsione cutanea, 2-3 volte al giorno . Quando si sia ottenuto un sensibile miglioramento si potranno diradare le applicazioni fino a sospenderle.
Clinical effectiveness: Eczema atopico²	L'Assessment Report del NICE sulla frequenza di applicazione topica dei corticosteroidi nei soggetti con eczema atopico non identifica alcuna differenza negli outcomes (2) per nessuna delle classi di potenza tra 1 volta/die o applicazioni più frequenti di corticosteroidi topici	

² *The studies measured effectiveness of the treatments using a variety of different outcome measures, most of which were subjective assessments by the investigator and/or patient. All studies apart from one reported the number of patients responding to treatment. However, response to treatment was defined in different ways by the studies. Two outcomes were considered in the Assessment Report: the number of patients with at least a good response or 50% improvement, and the number of patients whose eczema was rated cleared or controlled. [4.1.10] – NICE: Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema Technology Appraisal 81 August 2004*

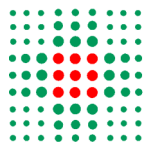
The Assessment Group concluded that there was no basis to draw firm conclusions over the relative effectiveness of once-daily versus more frequent use of same-potency topical corticosteroids for atopic eczema. Consequently, the economic analysis assumes equivalent effectiveness of once-daily application and more frequent application of topical corticosteroids, and cost-minimisation analysis was undertaken.

The duration of treatment for the trials ranged from 7 days to 4 weeks.



Clinical effectiveness, tolerability and safety: Psoriasi³	<p>I Corticosteroidi sono risultati di pari efficacia rispetto agli analoghi della Vit. D e sono associati ad una minore incidenza di ADR locali. Sono necessari ulteriori studi per avere informazioni sulla terapia di mantenimento a lungo termine.</p> <p>Nella revisione non erano disponibili i dati relativi ai pz ritirati dagli studi per diflorasone diacetate e fluticasone propionate.</p>	
Controindicazioni	<p>Acne rosacea e vulgaris. Dermatite periorale. Infezioni primarie virali della cute (herpes simplex, varicella). Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Prurito ano-genitale. L'uso delle preparazioni dermatologiche di fluticasone propionato non è indicato nel trattamento delle lesioni cutanee con infezioni primarie causate da funghi o batteri. Dermatosi dei bambini di età inferiore ad 1 anno, incluse la dermatite e le eruzioni da pannolino. L'applicazione del prodotto sul seno deve essere evitata durante l'allattamento.</p>	<p>Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Il betametasone valerato è controindicato nei bambini di età inferiore ad 1 anno. Le seguenti patologie non devono essere trattate con betametasone valerato: Infezioni cutanee non trattate. Infezioni tubercolari e virali della cute trattata (herpes, varicella, ecc.). Acne rosacea. Acne vulgaris. Dermatite periorale. Prurito senza infiammazione. Prurito perianale e genitale. Ulcere cutanee. È controindicato nel trattamento delle lesioni primarie infette della pelle causate da infezioni fungine o batteriche; infezioni primarie o secondarie causate da lieviti. È controindicato nel trattamento</p>

³ Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD005028. DOI: 10.1002/14651858.CD005028.pub2.



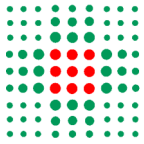
		delle dermatosi nei bambini di età inferiore ad 1 anno incluse la dermatite e le eruzioni da pannolino. La medicazione occlusiva è controindicata nelle lesioni essudative e nelle infezioni cutanee. Il prodotto non è per uso oftalmico.
Interazioni	Non segnalate	È stato dimostrato che la somministrazione contemporanea di farmaci che possono inibire il CYP3A4 (ad esempio ritonavir e itraconazolo) inibisce il metabolismo dei corticosteroidi comportando l'aumento dell'esposizione sistemica. Il livello con cui questa interazione è clinicamente rilevante dipende dalla dose e dalla via di somministrazione dei corticosteroidi e dalla potenza dell'inibitore del CYP3A4.
Costi	0,05% crema 30 g. = € 5,82 (prezzo al pubblico) 0,005% unguento 30 g = € 6,17 (prezzo al pubblico)	30 g. Emulsione cutanea € 2,02 (prezzo osp. s/IVA) 0,1% unguento 30 g € 2,04 (prezzo osp s/IVA)

➤ **Analisi**

La "bibliografia essenziale" citata nella richiesta indica:

- Una Linea Guida, della Società Scientifica SIDeMaST 2011 Guideline on the Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) che nella terapia antinfiammatoria topica, cita esclusivamente il fluticasone ed omette tutti gli altri corticosteroidi
- Studi datati tra il 1981 e il 2002.

Di questi studi descritti, tutti nel trattamento della psoriasi da moderata-grave:



-il primo (4) ed il secondo (5) confrontano fluticasone propionato con idrocortisone butirrato, , somministrati con una posologia non esattamente comparabile.

-il terzo studio citato che confronta fluticasone propionato 0,05% crema vs un corticosteroide di uguale potenza, betametasone valerato in crema 0,1% su pazienti adulti affetti da psoriasi moderata-grave, "non ha messo in evidenza differenze significative tra le due creme ed entrambe sono risultate ben tollerate" (6).

Altri studi citati (psoriasi e dermatite atopica) non presentano un braccio di controllo (7) o confrontano il FP con sé stesso a diversi dosaggi

Infine, è stata condotta un'analisi autonoma dei seguenti documenti:

- **NICE, Frequency of application of topical corticosteroids for atopic eczema Technology Appraisal 81 August 2004.**

Principali risultati: Il Comitato ha concluso che ove ci sono più alternative tra corticosteoidi topici è considerato clinicamente appropriato all'interno della stessa classe di potenza, il prodotto con il costo di acquisto più basso (tenuto conto delle dimensioni delle confezioni (pack size) e della frequenza di applicazione) dovrebbe essere usato rispetto all'alternativa più costosa. Dall'analisi di minimizzazione dei costi presentata, il Comitato ha rilevato che dato il costo di acquisizione di alcuni prodotti registrati con l'indicazione di 1 somministrazione/die, in confronto ad altri prodotti indicati per una somministrazione 2 volte/die, i primi risultavano comunque più costosi dei secondi.

- **Revisione Sistemática Cochrane Topical treatments for chronic plaque psoriasis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 2**

Principali risultati: La revisione ha incluso 131 RCTs con 21,448 partecipanti.

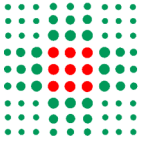
La Vitamina D era significativamente più efficace del placebo, sebbene ci fosse un'ampia variazione della dimensione dell'effetto. Con una eccezione, tutti i corticosteroidei erano meglio del placebo, con corticosteoidi potenti (SMD: -0.95 (95% CI: -1.11 to -0.80; I²: 61.1%; 17 studies; 2386 participants) si aveva un minore effetto

⁴ James M Cutis 2001;67:2-9

⁵ Nurnberger FG Cutis 1996; 57:39-44

⁶ Callen J, Cutis 1996 57: 45-50

⁷ Friedlander SF, Hebert AA, Allen DB; Fluticasone Pediatrics Safety Study Group. Safety of fluticasone propionate cream 0.05% for the treatment of severe and extensive atopic dermatitis in children as young as 3 months. J Am Acad Dermatol 200; 46:387-393



rispetto ai corticosteoidi molto potenti (SMD: -1.29 (95% CI: -1.45 to -1.13; I²: 53.2%; 11 studies; 1571 participants). Dithranol e tazarotene sono risultati migliori del than placebo. Comparazioni testa a testa vitamina D verso corticosteoidi potenti e molto potenti non ha evidenziato differenze significative. Comunque, il trattamento combinato con vitamina D /corticosteroide è risultato significativamente migliore che la vitamina D da sola o il corticosteroide da solo. La Vitamina D è risultata migliore del coal tar (catrame), mentre i risultati relativi al dithranol were mixed.

Corticosteroidi potenti erano probabilmente meno responsabili di eventi avversi a livello locale rispetto alla vitamina D. La comparazione tra agenti topici non ha rilevato differenze significative per quanto concerne gli eventi avversi sistemici.

Si ritiene pertanto che, tra fluticasone propionato e betametasona valerato, non ci siano differenze tali da giustificare una richiesta di inserimento ad hoc in Prontuario Terapeutico AVEC.

Si suggerisce però, in previsione di una futura gara d'acquisto una messa in equivalenza dei due prodotti.

➤ **Conclusione analisi sull'efficacia e sicurezza comparativa di Fluticasone propionato:**

Alla luce dell'analisi condotta, si ritiene che non ci siano differenze tra Fluticasone propionato e Betametasona Valerato, tali da giustificare una richiesta di inserimento ad hoc in Prontuario Terapeutico AVEC.

Si suggerisce però, in previsione di una futura gara d'acquisto una messa in equivalenza dei due prodotti.