

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 21 aprile 2021.

Modifica della Nota AIFA 95 di cui alla determina AIFA n. 699/2020. (Determina n. DG/439/2021).

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, recante «Disposizioni urgenti per favorire lo sviluppo e per la correzione dell'andamento dei conti pubblici», convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che ha istituito l'Agenzia italiana del farmaco;

Visto il decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e delle finanze, avente ad oggetto «Regolamento recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma dell'art. 48, comma 13 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, dalla legge 24 novembre 2003, n. 326», così come modificato dal decreto 29 marzo 2012, n. 53, del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze, recante «Modifica al regolamento e funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco (AIFA), in attuazione dell'art. 17, comma 10 del decreto-legge 6 luglio 2011, n. 98, convertito, con modificazioni, dalla legge 15 luglio 2011, n. 111»;

Visti il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12 e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione nel proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

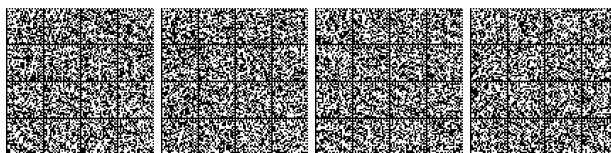
Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, rubricato «Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche» e successive modificazioni e integrazioni;

Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145, intitolata «Disposizioni per il riordino della dirigenza statale e per favorire lo scambio di esperienze e l'interazione tra pubblico e privato»;

Visto il decreto del Ministro della salute del 15 gennaio 2020, con cui il dott. Nicola Magrini è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco ed il relativo contratto individuale di lavoro sottoscritto in data 2 marzo 2020 e con decorrenza in pari data;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica», con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, che prevede la classificazione dei medicinali erogabili a carico del Servizio sanitario nazionale;

Visto l'art. 1, comma 4 del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, nella legge 8 agosto 1996, n. 425, il quale stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio sanitario nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione unica del farmaco;



Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, di attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano;

Vista la determina AIFA del 29 ottobre 2004 («note AIFA 2004 - revisione delle note CUF»), pubblicata nel Supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana del 4 novembre 2004, n. 259;

Vista la determina AIFA del 4 gennaio 2007 («note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»), pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 7 del 10 gennaio 2007, Supplemento ordinario n. 6;

Vista la determina AIFA n. 1466/2016 del 25 novembre 2016, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 281 del 1° dicembre 2016, recante «Istituzione della nota AIFA n. 95»;

Vista la determina AIFA n. 1435/2018 del 17 settembre 2018 («Aggiornamento della nota 95 di cui alla determina 4 gennaio 2007: “note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci”»), pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 223 del 25 settembre 2018;

Vista la determina AIFA n. 699/2020 del 3 luglio 2020 di modifica della nota AIFA 95 di cui alla determina AIFA n. 1435/2018, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 177 del 15 luglio 2020;

Vista la determina AIFA n. 405/2021 del 6 aprile 2021 di riclassificazione del medicinale per uso umano «Tolerak» (fluorouracile (5-FU)), ai sensi dell'art. 8, comma 10 della legge 24 dicembre 1993, n. 537, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 92 del 17 aprile 2021, con cui è stata definita la rimborsabilità del suddetto medicinale con nota limitativa AIFA n. 95;

Visto il parere reso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica dell'AIFA nella sua seduta dell'11-13 novembre 2020;

Ritenuto, pertanto, di dover provvedere, alla luce delle attuali informazioni tecnico-scientifiche, per le motivazioni di cui sopra e secondo la metodologia descritta nell'allegato 1 alla presente determina, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica della determina AIFA n. 699/2020, che sostituisce, aggiornandola, l'attuale nota AIFA 95;

Determina:

Art. 1.

L'allegato 1, che costituisce parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, sostituisce il testo della nota AIFA 95, annesso sub voce «allegato 1» alla determina AIFA n. 699/2020 del 3 luglio 2020 di modifica della nota AIFA 95 di cui alla determina AIFA n. 1435/2018, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 177 del 15 luglio 2020.

Art. 2.

La presente determina ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 21 aprile 2021

Il direttore generale: MAGRINI



Nota 95

<p>Farmaci per:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ la cheratosi attinica: <ul style="list-style-type: none"> - diclofenac 3% in ialuronato di sodio - 5-Fluorouracile/Acido salicilico ▪ la cheratosi attinica non ipercheratosica non ipertrofica: <ul style="list-style-type: none"> - Imiquimod crema 3,75% - 5-Fluorouracile 4% 	<p>La prescrizione a carico del SSN dei farmaci topici per la cheratosi attinica è limitata ai pazienti adulti immunocompetenti con lesioni multiple in numero ≥ 6.</p> <p>Per localizzazioni al viso e/o al cuoio capelluto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diclofenac 3% in ialuronato di sodio[#] - 5-Fluorouracile/Acido salicilico[§] - Imiquimod 3,75% - 5 - Fluorouracile 4% <p>Per localizzazioni al tronco e/o alle estremità:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diclofenac 3% in ialuronato di sodio[#] <p>[#] non devono essere applicati più di 8 g al giorno [§] esclusivamente per lesioni di grado I/II localizzate al viso e/o cuoio capelluto calvo</p> <p>La scelta di iniziare un trattamento farmacologico in alternativa ad un trattamento fisico (crioterapia e curettage) dovrà tener conto della possibilità di una corretta somministrazione e gestione degli eventi avversi. I Pazienti per ogni trattamento scelto dovranno essere edotti dei benefici e dei rischi.</p>
---	---

Premessa

Le cheratosi attiniche (AK) si presentano clinicamente come piccole macchie, papule o placche desquamanti ed eritematose in aree di cute foto-danneggiata.

Le lesioni possono essere uniche e ben definite o multiple. Le aree fotoesposte (viso, dorso delle mani, tronco, e soprattutto cuoio capelluto dei soggetti calvi) sono le più interessate. L'incidenza è in aumento in relazione sia all'allungamento della vita sia alle abitudini che portano a una maggiore esposizione solare.

La diagnosi è in genere clinica e raramente viene eseguito un esame istologico. Gli studi sulla prevalenza riportano dati non omogenei con una variabilità tra 1,4% e 59%, dovuta in parte alle differenze relative alle aree geografiche e alle popolazioni in studio, e in parte alle differenti modalità di valutazione e di conta delle lesioni. Le AK sono considerate forme iniziali di carcinomi squamo-cellulari (SCC), espressione di un processo di carcinogenesi in più fasi.

Le lesioni se non trattate possono rimanere stabili per un certo periodo, e in una percentuale che varia dallo 0,5% al 20% progredire verso un SCC, o, in casi sporadici, regredire.

Non esistono criteri certi che consentano di identificare le lesioni che avranno maggiore probabilità di progredire verso un SCC.

Nei soggetti con lesioni multiple l'incidenza di SCC è significativamente aumentata (da 8 a 11 volte più frequente nei soggetti con più di 10 lesioni). L'esame istologico di lesioni clinicamente diagnosticate come cheratosi attinica può evidenziare un SCC in circa il 10-15% dei casi. Sebbene il rischio di evoluzione verso un SCC sia relativamente



basso per ogni singola manifestazione di AK, gli studi istologici dimostrano che il 60-80% dei SCC origina da una AK. Di conseguenza il trattamento precoce della cheratosi attinica è considerato importante dalla letteratura dermatologica.

Le lesioni derivano dall'accumulo dei danni indotti dagli UV (infiammazione, alterazioni del ciclo cellulare, mutagenesi, alterazioni della capacità di riparo del DNA, immuno-soppressione locale) e insorgono su aree foto-danneggiate, concetto definito come "campo di cancerizzazione" (*field cancerization*), cioè di un'area di epidermide caratterizzata dalla presenza di lesioni pre neoplastiche dovute a unità clonali di cellule con alterazioni geniche, indotte dall'esposizione a carcinogeni.

La definizione del campo di cancerizzazione ha stimolato lo sviluppo di terapie mediche per la cheratosi attinica basate sul trattamento sia delle aree lesionali sia di quelle peri lesionali apparentemente sane, con l'obiettivo di eliminare la lesione e di arrestare la progressione del processo di cancerizzazione e prevenire possibili recidive.

I trattamenti disponibili

Diclofenac 3% in ialuronato di sodio

(applicazione: 2 volte al giorno per 60-90 giorni)

Il diclofenac è un inibitore non specifico della ciclo-ossigenasi 2 (COX2). L'over-espressione della COX2, riscontrata nei carcinomi cutanei, è indice della reazione infiammatoria indotta dalla cronica esposizione agli UV e porta alla generazione di metaboliti dell'acido arachidonico capaci di alterare il ciclo cellulare.

Una metanalisi di 3 studi verso placebo mostra che la risoluzione completa delle lesioni si osserva in circa il 40% dei casi, esattamente nel 30% dei pazienti trattati per 3 mesi e nel 40% dei trattati per 6 mesi in un'analisi per protocol. I risultati positivi raddoppiano se si considerano anche le risposte parziali. Non sono riportate differenze nella risposta in relazione all'area trattata. Gli studi comparativi presenti in letteratura sono condotti versus terapia fotodinamica (MAL PDT) e 5% 5-FU. In ambedue gli studi il diclofenac/HA è risultato meno efficace anche se meglio tollerato.

Eventi avversi

La tollerabilità è buona anche dopo trattamento di aree ampie e gli effetti collaterali sono lievi e principalmente legati a una modica irritazione nel sito di applicazione. Sono descritti rari casi di dermatiti da contatto o di fotodermatiti. L'uso dovrebbe essere escluso in pazienti con sensibilità ai FANS ed effettuato sotto costante sorveglianza nei pazienti con storia di sanguinamento gastrointestinale.

5-Fluorouracile/Acido salicilico (5-FU/SA)

(applicazione: una volta al giorno sulle cheratosi attiniche finché le lesioni non sono completamente guarite o fino a un massimo di 12 settimane. Se si verificano effetti indesiderati gravi, ridurre la frequenza di applicazione del medicinale a 3 volte a settimana, finché gli effetti indesiderati non migliorano. I dati disponibili indicano la possibilità di trattare fino a dieci lesioni contemporaneamente. L'area totale di pelle trattata con Actikerall non deve eccedere 25 cm²)

Il principio attivo fluorouracile è un citostatico con effetto antimetabolita. Avendo una struttura simile a quella della timina (5-metiluracile) presente negli acidi nucleici, il fluorouracile previene la formazione e l'utilizzo della timina stessa, inibendo in tal modo la sintesi del DNA e dell'RNA e determinando così l'inibizione della crescita cellulare. L'acido salicilico topico ha effetto cheratolitico e riduce l'ipercheratosi associata a cheratosi attinica. Actikerall è indicato per il trattamento topico di cheratosi attiniche ipercheratosiche leggermente rilevabili al tatto e/o moderatamente spesse (grado I/II) in pazienti adulti immunocompetenti.



L'intensità dei gradi I/II si basa sulla scala a 4 punti di Olsen et al. (*J Am Acad Dermatol 1991*) e identifica i gradi lievi (macchie piatte e rosa, senza segni di ipercheratosi ed eritema, leggermente percepibili al tatto, con cheratosi attinica più evidente al tatto che alla vista) e moderato (papule e placche eritematose da rosa a rosse con superficie ipercheratotica, cheratosi attinica moderatamente spessa, evidente sia al tatto che alla vista).

Al momento non sono disponibili dati relativi al trattamento con Actikerall su parti del corpo che non siano viso, fronte e cuoio capelluto calvo.

In uno studio clinico di Fase III multicentrico, randomizzato, controllato vs placebo, in doppio cieco, a 3 bracci, gruppi paralleli, 470 pazienti con cheratosi attinica di grado I e II sono stati trattati con 5-FU/SA, o con un placebo o con un gel contenente diclofenac (30 mg/g). In totale, 187 pazienti sono stati sottoposti a trattamento con l'associazione fissa 5-FU/SA fino a 12 settimane. L'end-point primario consisteva nella risoluzione a livello istologico di una lesione a 8 settimane dopo la fine del trattamento. Nel 72% dei soggetti appartenenti al gruppo trattato con 5-FU/SA, la cheratosi attinica non è più stata rilevata nel campione istologico, mentre i tassi di risoluzione relativi al gruppo trattato con diclofenac e al gruppo placebo sono risultati essere rispettivamente 59,1% e 44,8% (analisi per-protocol). Anche il numero di soggetti con una risposta completa (tutte le lesioni clinicamente risolte) è risultato essere più alto nel gruppo trattato con 5-FU/SA (55,4%) rispetto al gruppo trattato con diclofenac (32%) e al gruppo placebo (15,1%). L'efficacia clinica è stata ulteriormente supportata da uno studio di Fase II multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, a confronto con la crioterapia. La combinazione 5-FU/SA, a 8 settimane dalla fine di un trattamento di 6 settimane (n=33), ha mostrato una risoluzione a livello istologico più alta rispetto alla crioterapia, valutata a 14 settimane dopo il primo trattamento al giorno 1, con un secondo trattamento al giorno 21, se necessario (n=33) (62,1% vs 41,9%). Al sesto mese di follow up, il tasso di recidiva di cheratosi attinica risulta essere più basso nel gruppo trattato con 5-FU/SA (27,3% vs 67,7%).

Eventi avversi

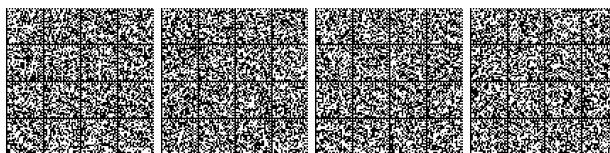
Nella maggior parte dei pazienti trattati con la soluzione per la cheratosi attinica si sono manifestate irritazione e infiammazione da leggera a moderata al sito di applicazione. In caso di reazioni gravi la frequenza del trattamento può essere ridotta. Poiché questo prodotto medicinale ha un forte effetto ammorbidente sull'epitelio corneale, è possibile che si manifestino una decolorazione biancastra e una desquamazione della cute, in particolare nelle zone circostanti le cheratosi attiniche. L'acido salicilico contenuto in questo medicinale può provocare nei pazienti predisposti leggeri segni di irritazione, come dermatite e reazioni allergiche da contatto. Tali reazioni possono manifestarsi sotto forma di prurito, arrossamento e piccole vesciche, anche in zone non corrispondenti a quelle in cui il prodotto è stato applicato.

Imiquimod 3,75%

(applicazione: giornaliera per 2 settimane, seguite da 2 settimane di sospensione e poi da altre 2 di trattamento)

L'imiquimod è un attivatore dei Toll Like Receptor 7 e 8 (TLR-7 e TLR-8) presenti sulle cellule presentanti l'antigene, sui cheratinociti, sui macrofagi e sui monociti. La stimolazione dei TLR porta alla produzione di citochine infiammatorie, tra le quali l'interferon γ che stimolano l'immunità innata inducendo una attività antitumorale. La molecola inoltre è in grado di inibire la neo-angiogenesi e di indurre l'apoptosi di cellule tumorali.

I due studi registrativi, con analogo disegno, condotti su 479 pazienti immunocompetenti con cheratosi attinica del volto o del cuoio capelluto calvo in cui imiquimod al 3,75% si è confrontato con placebo hanno dimostrato, dopo 8 settimane dal termine del trattamento, la risoluzione completa di tutte le lesioni nel 35,6% dei pazienti. Se si considera come efficacia anche la risoluzione di lesioni che si rendano evidenti durante il trattamento (Lmax) il numero assoluto di lesioni completamente risolte nell'area trattata aumenta in modo rilevante.



Eventi avversi

È possibile la comparsa di reazioni infiammatorie la cui intensità è dipendente dalla reattività del soggetto e dall'area trattata. Le reazioni indotte da imiquimod al 3,75%, sono di minore entità rispetto a quelle causate da imiquimod al 5%. Gli effetti collaterali sistemici, quali la sintomatologia influenzale, sono molto rari.

5 Fluouracile 4%

(applicazione una volta al giorno per un periodo di 4 settimane)

Il fluorouracile (FU) è un agente citostatico con effetto antimetabolita. La sicurezza e l'efficacia di 5FU 4% sono state valutate in due studi primari, multicentrici, randomizzati e controllati in soggetti con almeno 5 lesioni da cheratosi attinica visibili su viso, cuoio capelluto e/o orecchio (non superiore a 1 cm). Lo studio clinico 1 ha confrontato 5-FU 4% con un comparatore attivo attualmente non commercializzato in Italia (5-FU 5%) (due volte al giorno) e un placebo di controllo negativo (veicolo). Lo studio clinico 2 era uno studio controllato con placebo. L'applicazione del farmaco, una volta al giorno per 4 settimane, ha interessato il trattamento topico dell'intera area del viso e/o delle orecchie e/o del cuoio capelluto in cui sono state identificate lesioni da cheratosi attinica al basale. Una percentuale elevata di pazienti in questi studi ha applicato la crema 5-FU 4% su una area di cute compresa tra 240 cm² e 961 cm². Tutti gli endpoint di efficacia sono stati valutati dopo 4 settimane di trattamento. La superiorità è stata dimostrata rispetto al veicolo in entrambi gli studi clinici. Nello studio 1, la differenza tra "guarigione completa al 100%" di 5-FU 4%, una volta al giorno (54,4%) rispetto al comparatore attivo (5-FU 5% due volte al giorno) (57,9%) è stata del 3,5% con un limite inferiore dei -11,11% nell'intervallo di confidenza al 97,5%. La differenza tra "guarigione completa al 75%" di 5-FU 4% (80,5%) rispetto al comparatore attivo (80,2%) è stata del 0,3% con un limite inferiore dei -5,94% nell'intervallo di confidenza al 97,5% nella popolazione "Intention to Treat" (con risultati simili nella popolazione "Per protocol").

Eventi avversi

È stata segnalata dermatite allergica da contatto (reazione di ipersensibilità di tipo ritardato) con farmaci topici a base di 5-FU e con 5-FU 4% dalla prima autorizzazione all'immissione in commercio. Il 5-FU topico è associato a reazioni di fotosensibilità tra cui gravi scottature solari.

Raccomandazioni delle principali Linee Guida

Le linee guida dell'International League of Dermatological Societies e dell'European Dermatological Forum nell'aggiornamento del 2015 ribadiscono la necessità del trattamento delle cheratosi attiniche per la prevenzione delle insorgenza del SCC e identificano in almeno 6 il numero di lesioni per le quali è fortemente raccomandato il trattamento farmacologico, mentre, per un numero inferiore di lesioni, il trattamento di scelta è la crioterapia. Le Linee guida, incluse le più aggiornate linee guida italiane e inglesi, non esplicitano alcun criterio di scelta fra un farmaco e l'altro.

Per quanto riguarda i singoli trattamenti farmacologici topici, poiché tutti questi farmaci hanno dimostrato la loro efficacia in studi di confronto vs placebo e solo molto marginalmente in confronti diretti, l'individuazione del loro posto in terapia rimane incerta. Gli studi comparativi tra i diversi trattamenti sono limitati e le valutazioni effettuate attraverso la metanalisi sono condizionate dalla possibile diversità dei pazienti esaminati e del grado delle manifestazioni presenti. La scelta del trattamento dovrà considerare le caratteristiche dei pazienti in rapporto ai criteri di reclutamento degli studi clinici, i dati di sicurezza disponibili, le criticità e i tempi della somministrazione in termini di modalità di utilizzo e in rapporto all'obiettivo clinico.



Bibliografia

de Berker D et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the care of patients with actinic keratosis 2017. *Br J Dermatol*. 2017;176(1):20-43.

Krawtchenko N et al. A randomised study of topical 5% imiquimod vs. topical 5-fluorouracil vs. cryosurgery in immunocompetent patients with actinic keratoses: a comparison of clinical and histological outcomes including 1-year follow-up. *Br J Dermatol* 2007; 157 Suppl : 34–40.

Peris et al. Italian expert consensus for the management of actinic keratosis in immunocompetent patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(7):1077-84.

Pflugfelder A, et al. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 Jan;26:48-53.

Pirard D et al. Three percent diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses: a meta-analysis of the recent studies *Arch Dermatol Res* 2005; 297: 185–9.

Simon JC et al. A prospective randomized exploratory study comparing the efficacy of once-daily topical 0.5% 5-fluorouracil in combination with 10.0% salicylic acid (5-FU/SA) vs. cryosurgery for the treatment of hyperkeratotic actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:881-889.

Solaraze 3% Gel Public Assessment Report. Repeat-Use Mutual Recognition Procedure. UK/H/0226/002/E02 <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con103057.pdf>

Stockfleth E et al. Reduction in lesions from Lmax: a new concept for assessing efficacy of field-directed therapy for actinic keratosis. Results with imiquimod 3.75%. *Eur J Dermatol* 2014;24:23-7.

Stockfleth E et al. Efficacy and Safety of 5-Fluorouracil 0.5%/Salicylic Acid 10% in the Field-Directed Treatment of Actinic Keratosis: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled Trial. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(1):81-96.

Swanson N et al. Imiquimod 2.5% and 3.75% for the treatment of actinic keratoses: results of two placebo-controlled studies of daily application to the face and balding scalp for two 2-week cycles. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:582-90.

Tolerak RCP

https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_005282_046491_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113

Werner RN et al. Evidence- and consensus-based (S3) Guidelines for the Treatment of Actinic Keratosis – International League of Dermatological Societies in cooperation with the European Dermatology Forum – Short version. *J EADV* 2015, 29, 2069–79.

Wolf JE et al. Topical 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel in the treatment of actinic keratoses. *Int J Dermatol*. 2001 Nov;40(11):709-13. (a 3 mesi)

Zane C et al. A randomized clinical trial of photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate vs. diclofenac 3% plus hyaluronic acid gel for the treatment of multiple actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol*. 2014;170:1143-50.

