



## Aggiornamento della Nota AIFA 83 di cui alla determinazione AIFA del 26/11/2009

### IL DIRETTORE GENERALE

**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 e, in particolare, il comma 33, che dispone la negoziazione del prezzo per i prodotti rimborsati dal Servizio sanitario nazionale tra Agenzia e Produttori;

**Visto** il decreto n. 245 del 20 settembre 2004 del Ministro della Salute, di concerto con i Ministri della Funzione Pubblica e dell'Economia e delle Finanze, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento dell'Agenzia Italiana del Farmaco, emanato a norma dell'art. 48, comma 13, sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministero della Salute di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

**Visto** il Regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'Agenzia Italiana del farmaco, pubblicato sul sito istituzionale dell'Agenzia (comunicazione in Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana – Serie Generale n. 140 del 17 giugno 2016) (in appresso "Regolamento");

**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 con decorrenza dal 2 marzo 2020;

**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 recante "Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un Codice comunitario concernente i medicinali per uso umano";

**Vista** la determinazione 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, Serie Generale, n. 259;

**Vista** la determinazione AIFA del 4 gennaio 2007 recante "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 determinazione AIFA del 26/11/2009 di "Modifiche, con riferimento alla nota AIFA 83, alla determinazione AIFA del 4 gennaio 2007 «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci» pubblicata nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 7 del 10 gennaio 2007", pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 286 del 9/12/2009;

**Considerato** il parere reso dalla Commissione consultiva Tecnico-Scientifica nella sua seduta del 07-09, 14 e 16 novembre 2022, con cui si è ritenuto di aggiornare la Nota AIFA 83;

**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 alla presente determinazione, che costituisce parte integrante e sostanziale del provvedimento, alla modifica dell'Allegato alla determinazione AIFA del 26/11/2009, che sostituisce, aggiornandolo, l'attuale Nota AIFA 83,

## **DETERMINA**

### **ART. 1 (aggiornamento Nota 83)**

L'Allegato al presente provvedimento, che ne costituisce parte integrante e sostanziale, sostituisce il testo della Nota AIFA 83, annesso alla determinazione AIFA del 26/11/2009, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n. 286 del 9/12/2009.

### **ART. 2 (disposizioni finali)**

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana.

Roma, lì

**Il Direttore Generale**  
Nicola Magrini

## NOTA AIFA 83

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

<b>Farmaci inclusi nella nota AIFA:</b>	La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni:
<b>Sostituti lacrimali a base di carbomer o carbopol (Siccafluid®)</b>  <b>Confezioni:</b> 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).
<b>Ciclosporina A (Ikervis®)</b>  <b>Confezioni:</b> 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 Sjogren (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 benzalconio 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 xeroftalmia 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.