

Analisi costo-efficacia di ingenolo mebutato vs. imiquimod nel trattamento della cheratosi attinica nella prospettiva del Sistema Sanitario Italiano

Giorgio L Colombo^{1,3}, Giovanni Pellacani², Sergio Di Matteo³, Giacomo M Bruno³

¹ Dipartimento di Scienze Del Farmaco, Università di Pavia, Italia

² Università di Modena e Reggio Emilia, Italia

³ S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano, Italia

ABSTRACT

La cheratosi attinica (Actinic Keratosis - AK) rappresenta la più comune lesione neoplastica cutanea e la sua prevalenza in Italia è dell'1,4% nella popolazione adulta con età superiore ai 45 anni. Obiettivo del presente lavoro è quello di valutare tramite lo sviluppo di un modello decisionale ad albero, l'impatto in termini di costo-efficacia del trattamento di pazienti affetti da cheratosi attinica (sul viso) di ingenolo mebutato gel (Picato®) vs. imiquimod crema (Aldara®). L'efficacia è stata espressa in termini di utilità; il rapporto di costo efficacia è stato espresso in termini di costo per Quality Adjusted Life Years (QALYs). L'orizzonte temporale di simulazione è stato di 12 mesi. Per ingenolo mebutato è stato considerato il prezzo al pubblico partendo dal prezzo ex-factory attualmente minore in Europa (prezzo Spagna), mentre per imiquimod è stato adottato il prezzo di riferimento, considerando ormai la genericazione del farmaco. È stato inoltre considerato il tasso di aderenza dei pazienti alle due alternative terapeutiche, alla luce della diversa durata del trattamento (2-3 gg. vs. 4-8 settimane) e degli eventi avversi, i quali nel caso di imiquimod possono persistere anche per tutta la durata della terapia. Sulla base di queste ipotesi, ingenolo mebutato è risultato essere la terapia meno costosa e più efficace, e quindi dominante, rispetto a imiquimod. L'analisi di costo-efficacia è stata sottoposta ad analisi di sensibilità univariata, che ha confermato la validità del caso base. Sulla base di queste considerazioni, appare evidente che ingenolo mebutato, nella sua modalità di somministrazione combinata con il suo costo atteso, rappresenti un investimento razionale per il trattamento della AK all'interno del nostro SSN.

INTRODUZIONE

La cheratosi attinica (Actinic Keratosis - AK) rappresenta la più comune lesione neoplastica cutanea e la sua prevalenza in Italia è dell'1,4% nella popolazione adulta con età superiore ai 45 anni (Naldi et al 2006). Secondo gli orientamenti più recenti, la AK viene oggi considerata la fase iniziale, "in situ", del carcinoma squamo-cellulare (SCC) (Marks 1990; Salasche 2000). Tra le opzioni terapeutiche disponibili è raccomandabile orientarsi verso quelle il cui obiettivo è non solo il

Giorgio L. Colombo
S.A.V.E. - Studi Analisi Valutazioni
Economiche, Via G. Previati, 74
20149 Milano
Tel +39 02 48519230
Fax +39 02 73960369
Email giorgio.colombo@unipv.it

trattamento della lesione, ma anche dell'area ad essa circostante (campo di cancerizzazione), sede di alterazioni sia cliniche che subcliniche, poiché non è possibile prevedere il rischio di progressione a SCC invasivo di ogni singola lesione (Rossi et al 2009). Per il trattamento della AK esistono strategie dirette alla lesione e altre dirette al campo di cancerizzazione, che si avvalgono di farmaci topici o terapia fotodinamica (PDT) o peeling chimico. Il gel a base di ingenolo mebutato è stato recentemente approvato per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica negli adulti. ingenolo mebutato (Picato®), un derivato estratto dalla pianta *Euphorbia peplus* (*E. peplus*), il cui principio attivo è un estere diterpenico idrofobico, ingenolo 3-angelato, agisce inducendo morte cellulare diretta e risposta immunitaria a seguito di una breve esposizione (due/tre giorni) (Siller et al 2009). Per documentare in maniera esaustiva e completa gli aspetti peculiari della nuova tecnologia - ingenolo mebutato - e il contesto attuale della AK in Italia, è stata di recente condotta una valutazione di Health Technology Assessment (HTA) da cui emerge il favorevole ruolo di ingenolo mebutato nel trattamento della AK rispetto alle terapie oggi disponibili, sia topiche che fisiche, come crioterapia e terapia fotodinamica (Kheiraoui et al 2013). Tuttavia in questa disanima è stato omesso il confronto diretto con il farmaco imiquimod (Aldara®) in quanto non rimborsato per la AK dal nostro Sistema Sanitario Nazionale (SSN). Per avere un quadro completo delle opzioni terapeutiche in Italia per la AK è importante disporre di una valutazione economica anche per i trattamenti oggi non soggetti a rimborso da parte dell'autorità pubblica, al fine di ordinare le strategie oggi presenti sul mercato per queste tipologie di pazienti secondo una logica di costo-efficacia. I pazienti affetti da AK non adeguatamente trattati, possono avere infatti gravi e costose conseguenze sanitarie, portando ad un incremento nelle spese di ospedalizzazione. In questo caso un'analisi farmacoeconomica costruita con l'ausilio di un albero decisionale consente di definire meglio i termini del problema.

METODI: STRUTTURA DEL MODELLO

Obiettivo del presente lavoro è quello di valutare, tramite lo sviluppo di un modello decisionale ad albero (Drummond et al 2005), l'impatto in termini di costo-efficacia del trattamento di pazienti affetti da cheratosi attinica di ingenolo mebutato gel vs. imiquimod 5% crema. L'efficacia è stata espressa in termini di utilità, il rapporto di costo efficacia viene espresso in termini di costo per QALYs (*Quality Adjusted Life Years*) (Colombo et al 2010). Il modello è stato impostato considerando le seguenti alternative di trattamento per pazienti con cheratosi attinica:

- ingenolo mebutato gel 150 microgrammi/g: 1 somministrazione/die per 3 giorni consecutivi
- ingenolo mebutato gel 500 microgrammi/g: 1 somministrazione/die per 2 giorni consecutivi
- imiquimod 5% crema, 3 volte a settimana per 4 settimane e se persistono segni di AK nella zona trattata, il trattamento viene ripetuto per ulteriori 4 settimane.

La logica del modello è stata impostata per considerare le probabilità che un paziente, una volta trattato, possa andare incontro a remissione, permanere nello stato di malattia e/o manifestare eventi avversi, con conseguente incremento dei costi sanitari. Il modello nei suoi elementi fondamentali viene presentato in **Figura 1**. I pazienti con AK si muovono all'interno dei diversi stati di salute per i trattamenti presi in analisi come illustrato nella **Figura 1**, in un orizzonte di 12 mesi di simulazione. Tale periodo è stato scelto perché ritenuto sufficiente per descrivere costi, benefici (outcome di salute) ed eventuali eventi avversi associati all'utilizzo delle terapie.

DATI DI EFFICACIA

In **Tabella 1** vengono mostrate sia le probabilità di efficacia espressa in complete clearance che la probabilità di manifestare eventi avversi per le strategie considerate (Colombo et al 2013; Wilson 2010; Alomar et al 2007; Lebwohl et al 2012). Il dato di efficacia è il driver dello spostamento dei pazienti all'interno degli stati di salute inseriti nel modello decisionale. È stato inoltre considerato il tasso di aderenza dei pazienti alle due alternative terapeutiche, alla luce della diversa durata del trattamento (2-3 gg per ingenolo mebutato vs. 28-56 gg per imiquimod) e degli

Figura 1 | Modello decisionale per pazienti con cheratosi attinica

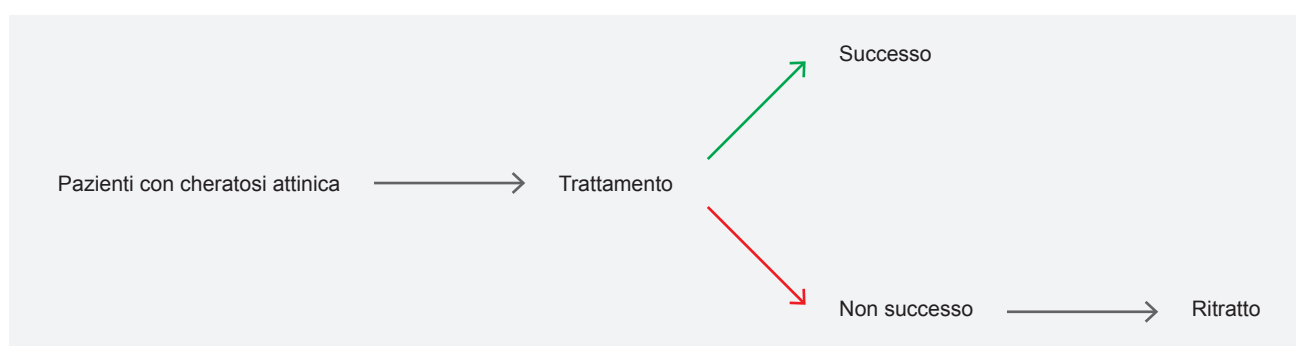


Tabella 1 | Dati di efficacia e utilità

| Terapie | % di pz. con clearance completa* | % di pz. con eventi avversi* | % aderenza** | Fonte* | Fonte** |
|---|----------------------------------|------------------------------|--------------|---------------------|-----------------------|
| ingenolo mebutato (150 mcg/g): 1/die (per 3 giorni) | 42,20% | 37,20% | 98,20% | Lebwohl et al. 2012 | Lebwohl et al. 2012 |
| ingenolo mebutato (500 mcg/g): 1/die (per 2 giorni) | 34,10% | 33,30% | 98,70% | Lebwohl et al. 2012 | Lebwohl et al. 2012 |
| imiquimod 4 settimane | 37,20% | 53,50% | 73,00% | Alomar et al. 2007 | Peris et al. in press |
| imiquimod 8 settimane | 55,00% | 53,50% | 73,00% | Alomar et al. 2007 | |

| Stati di salute | Utilità | Fonte |
|------------------------------------|---------|-------------|
| Clearance completa | 1,000 | Wilson 2010 |
| In trattamento | 0,998 | |
| AK | 0,986 | |
| EA (eventi avversi) | Utilità | |
| Decremento di utilità associato EA | 0,085 | |

eventi avversi, i quali nel caso di imiquimod possono persistere anche per tutta la durata della terapia. Infine, ad ogni stato di salute è stata associata la qualità della vita, in base ai dati riportati in **Tabella 1**.

CONSUMO DI RISORSE E VALUTAZIONE DEI COSTI

Le voci di costo considerate nel modello e la loro valorizzazione sono elencate nella **Tabella 2**. Nella definizione dei costi si sono inseriti solo i costi sanitari diretti, ovvero quelli connessi al trattamento (costo di acquisizione dei farmaci e costo degli eventi avversi) e quelli derivanti dalla diagnosi della patologia. Per ingenolo mebutato è stato considerato il prezzo al pubblico partendo dal prezzo ex-factory minore in Europa (prezzo Spagna LEO Pharma, data on file 2013) al netto delle riduzioni stabilite con le Determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006, pari a €100,40 per il dosaggio da 150 microgrammi/g e €104,43 per quello da 500 microgrammi/g. Per imiquimod, il prezzo considerato è il prezzo al pubblico di €55,89 pubblicato sulle liste di trasparenza AIFA che tengono in considerazione quindi la genericazione del prodotto. Per i costi unitari della visita del medico di medicina generale (MMG) e dello specialista, sono stati impiegati i tariffari della Regione Emilia Romagna (Cod 89.7 e Cod. 89.7.A.7 in vigore dal 1/1/2013).

RISULTATI

Il trattamento con ingenolo mebutato rappresenta il trattamento di riferimento nell'analisi di costo efficacia. Dai risultati del modello decisionale (**Tabella 3**) emerge che il trattamento con ingenolo mebutato, in entrambe le formulazioni considerate, ha un costo considerevolmente inferiore ed una efficacia maggiore rispetto al trattamento con imiquimod. Combinando i dati di costo e di efficacia media per paziente, si ottengono i valori sintetici di ICER, ossia di rapporto di costo efficacia incrementale (**Tabella 3**). La strategia con ingenolo mebutato risulta pertanto preferibile e dominante rispetto a quella con imiquimod, essendo

Tabella 2 | Parametri di costo del modello

| Terapie | Unità posologiche della confezione | Prezzo/Confezione o prestazione | € / unità | N. unità | Rx costo / paziente | Fonti |
|---|------------------------------------|---------------------------------|-----------|----------|---------------------|-----------------------------------|
| ingenolo mebutato (150 mcg/g): 1/die (per 3 giorni) | 3 | € 100,40 | € 33,47 | 3 | € 100,40 | LEO data on file |
| ingenolo mebutato (500 mcg/g): 1/die (per 2 giorni) | 2 | € 104,43 | € 52,22 | 2 | € 104,43 | LEO data on file |
| imiquimod 4 settimane | 12 | € 55,89 | € 4,66 | 12 | € 55,89 | Lista TRASPARENZA AIFA 15/10/2013 |
| imiquimod 8 settimane | 12 | € 55,89 | € 4,66 | 24 | € 111,78 | |

| Visite mediche | Tipo di contatto | Costi | Fonti |
|------------------------------------|------------------|---------|---|
| Visita medico di medicina generale | MMG | € 23,00 | Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale Regione Emilia Romagna 2013 |
| Visita medico specialista | Dermatologo | € 23,00 | |

| Eventi avversi | Costi | Fonti |
|----------------------------------|--------|-----------------------|
| Costo trattamento eventi avversi | € 5,34 | Kheiraoui et al. 2013 |

meno costosa e più efficace, sia nel dosaggio con indicazione per viso/scalpo (150 mcg/g) sia in quello per il corpo (500 mcg/g), in cui imiquimod non ha però l'indicazione.

La valutazione di costo-efficacia è stata sottoposta ad analisi di sensibilità univariata modificando le ipotesi del caso base al fine di verificare eventuali cambiamenti di risultato rispetto allo scenario principale. Sono stati fatti variare i seguenti parametri: probabilità di clearance completa ($\pm 10\%$), percentuale di sviluppo di eventi avversi (EA $\pm 10\%$), percentuale di aderenza ($\pm 10\%$). L'analisi di sensibilità ad una via (**Tabella 4**) conferma la validità del caso base.

DISCUSSIONE

L'analisi decisionale, la cui metodologia è stata impiegata nel presente lavoro, rappresenta un sistema per rendere obiettivo il processo decisionale farmacoeconomico, sulla base delle probabilità dei risultati clinici ed economici (Drummond et al 2005). Essa, applicata alla farmacoeconomia ha il compito di individuare quale alternativa risulti più conveniente in una determinata situazione. L'analisi farmacoeconomica proposta ha evidenziato che in una coorte ipotetica di pazienti affetti da cheratosi attinica, la strategia con ingenolo mebutato (sia con il dosaggio da 150 mcg/g sia con quello da 500 mcg/g) è cost-saving rispetto alla strategia di

Tabella 3 | Risultati del modello: costo per QALYs delle diverse alternative

| | C | E | ΔC | ΔE | $\Delta C/\Delta E$ |
|---|--------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------|---------------------|
| Trattamento (scalpo/viso) | Costo medio per paziente | Efficacia (QALYs) media per paziente | Delta costo | Delta Efficacia (QALYs) | ICER |
| ingenolo mebutato (150 mcg/g): 1/die (per 3 giorni) | € 148,39 | 0,983 | | | |
| imiquimod 4/8 settimane | € 181,05 | 0,971 | € 32,66 | -0,013 | Dominato |

| | C | E | ΔC | ΔE | $\Delta C/\Delta E$ |
|---|--------------------------|--------------------------------------|-------------|-------------------------|---------------------|
| Trattamento (corpo) | Costo medio per paziente | Efficacia (QALYs) media per paziente | Delta costo | Delta Efficacia (QALYs) | ICER |
| ingenolo mebutato (500 mcg/g): 1 x daily (2 days) | € 152,21 | 0,984 | | | |
| imiquimod 4/8 settimane | € 181,05 | 0,971 | € 28,84 | -0,013 | Dominato |

Tabella 4 | Risultati: analisi di sensibilità

| Trattamento (scalpo/viso) | Caso base | Probabilità di clearance completa - 10% | Probabilità di clearance completa + 10% | % di sviluppo di EA - 10% | % di sviluppo di EA + 10% | Aderenza - 10% | Aderenza + 10% |
|---|-----------|---|---|---------------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| ingenolo mebutato (150 mcg/g): 1/die (per 3 giorni) | | | | | | | |
| imiquimod 4/8 settimane | Dominato | Dominato | Dominato | Dominato | Dominato | Dominato | Dominato |

| Trattamento (corpo) | Caso base | Probabilità di clearance completa - 10% | Probabilità di clearance completa + 10% | % di sviluppo di EA - 10% | % di sviluppo di EA + 10% | Aderenza - 10% | Aderenza + 10% |
|---|-----------|---|---|---------------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| ingenolo mebutato (500 mcg/g): 1/die (per 2 giorni) | | | | | | | |
| imiquimod 4/8 settimane | Dominato | Dominato | Dominato | Dominato | Dominato | Dominato | Dominato |

confronto con imiquimod, ossia meno costosa e più efficace. L'eventuale sconto obbligatorio SSN del 10% sul prezzo di imiquimod, non modifica i risultati del modello (ingenolo mebutato rimane dominante). Questo risulta essere molto importante in un contesto, quale quello sanitario, in cui le risorse sono scarse ed è fondamentale che il loro utilizzo sia razionale ed efficace: ciò consente di operare delle scelte razionali ed implementare politiche sanitarie orientate a garantire una maggior qualità dell'assistenza. L'analisi di costo-efficacia qui descritta mostra pertanto come l'utilizzo di ingenolo mebutato risulti la strategia preferibile rispetto alla terapia con imiquimod in quanto più efficace e meno costosa, come dimostrato dal calcolo degli ICER. I risultati ottenuti con le variabili testate tramite l'analisi di sensibilità appaiono particolarmente rilevanti. L'ipotesi di costo considerata rende ingenolo mebutato la strategia farmaco economicamente preferibile nel trattamento dei pazienti affetti da AK sia nella localizzazione su viso/scalpo sia sul corpo. L'analisi delle decisioni è pertanto in grado potenzialmente di migliorare il processo decisionale, ovviando alle nostre capacità di scelta basate sull'intuizione. Infatti, salvo alcuni casi, le variabili che rientrano nei processi decisionali sono innumerevoli e complesse e non è facile affrontare in modo razionale ed esplicito tutti i fattori che potrebbero influenzare la decisione ed il risultato.

Come per tutti i modelli, i limiti di questo lavoro vanno ricercati nei dati di efficacia di input che sono derivati da diverse fonti. Le limitazioni principali riguardano le probabilità di transizione tra gli stati di salute e la valutazione della compliance del paziente con i diversi trattamenti che non viene sempre verificata, all'interno di un unico lavoro clinico. È stato riscontrato che gli eventi avversi associati alla terapia con imiquimod spesso portano alla richiesta di un'ulteriore consulenza dermatologica del paziente per valutare l'interruzione del trattamento o continuazione con un conseguente aumento dei costi indiretti e di un impatto negativo sulle liste di attesa (Kheiraoui et al 2013). Queste stime possono portare a delle incertezze sui risultati finali; tuttavia i risultati del lavoro sono stati sottoposti ad analisi di sensibilità confermandone la validità del caso Base (Evans et al 1997). È opportuno infine ricordare che in quest'analisi non sono stati considerati i costi indiretti come le perdite di produttività, le giornate di lavoro perse a causa della malattia. Considerando anche questo tipo di costi, il vantaggio dell'impiego di ingenolo mebutato risulterebbe essere ampliato in virtù della durata del trattamento. Sulla base di queste considerazioni appare evidente che il ruolo di ingenolo mebutato con la sua breve durata di trattamento e con la sua efficacia, combinati con il suo costo atteso per il SSN, appaia, rispetto alla strategia di confronto, un ottimo investimento per il SSN per il trattamento della AK.

BIBLIOGRAFIA

1. Alomar A, Bichel J, McRae S. Vehicle-controlled, randomized, double-blind study to assess safety and efficacy of imiquimod 5% cream applied once daily 3 days per week in one or two courses of treatment of actinic keratoses on the head. *Br J Dermatol*. 2007 Jul;157(1):133-41
2. Colombo GL, Di Matteo S, Bruno GM, Valutazione farmacoeconomica di ingenolo mebutato nel trattamento della cheratosi attinica nella prospettiva del Servizio Sanitario Italiano. *QIIPH - 2013, Volume 2, Number 9*
3. Colombo GL, Chimenti S, Di Matteo S, Fagnoli MC, Frascione P, Silipo V, Peris K, Cost-effectiveness analysis of topical treatments for actinic keratosis in the perspective of the Italian health care system. *G Ital Dermatol Venereol* 2010;145: 1-9
4. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for economic health evaluation of health care programmes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005
5. Evans C. The use of consensus methods and expert panels in pharmacoeconomic studies. Practical applications and methodological shortcomings. *Pharmacoeconomics* 1997; 12: 121-129
6. Kheiraoui F, Ricciardi W, de Waure C et al. Valutazione dell'impatto clinico, economico etico ed organizzativo dell'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria, ingenolo mebutato, nel trattamento della cheratosi attinica in Italia. *QIIPH - 2013, Volume 2, Number 9*
7. Lebwohl M, Swanson N, Anderson L L, Melgaard A, Xu Z, Berman B, Ingenol Mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012;366:1010-9
8. Marks R Solar keratoses. *Br J Dermatol*. 1990 Apr;122 Suppl 35:49-54
9. Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, et al. Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PraKtis) Group. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: results from the prevalence of actinic keratoses Italian study, 2003-2004. *Arch Dermatol* 2006;142:722-6
10. Peris K, Neri L, Fagnoli MC, Pellacani G, Physicians' Concerns toward Prescription Adherence and Treatment Effectiveness in the clinical management of Actinic Keratosis: *G Ital Dermatol Venereol*-4555. In press
11. Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale - Cod. 89.7 e Cod 89.7.A.7 (Supplemento ordinario n. 8 alla GAZZETTA UFFICIALE Serie generale - n. 23 del 28/01/2013

12. Rossi R, Calzavara P, Giannetti A, Peserico A, Santucci M, Vena GA, et al. Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale Società italiana di dermatologia e sifilografia*. 2009;144(6):713-723
13. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:4-7
14. Siller G, Gebauer K, Welburn P, et al. PEP005 (ingenol mebutate) gel, a novel agent for the treatment of actinic keratosis: results of a randomized, double-blind, vehiclecontrolled, multicentre, phase IIa study. *Australas J Dermatol*. 2009;50:16–22
15. Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *NEJM* 1993; 329:1147-1151
16. Wilson EC. Cost effectiveness of imiquimod 5% cream compared with methyl aminolevulinate-based photodynamic therapy in the treatment of non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic (solar) keratoses; a decision tree model. *Pharmacoeconomics*. 2010 Nov 1;28(11):1055-64