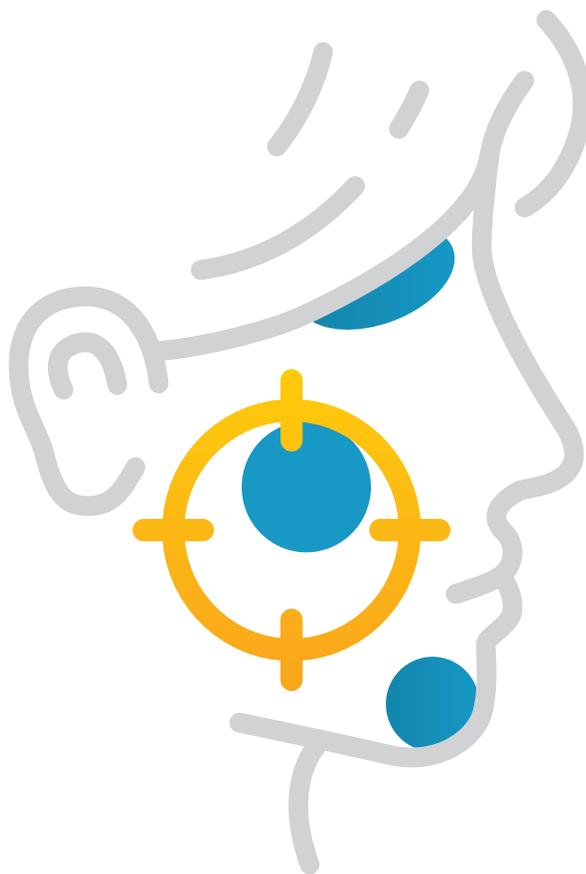


VOL 19 / ANNO 2024 / PAG 53-70

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

Analisi farmacoeconomica sull'utilizzo di Metvix per la cura della cheratosi attinica



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Editor in Chief

Giorgio L. Colombo

Associate Editors

Davide Croce
Luca Degli Esposti
Francesco S. Mennini

Project Assistant

M. Chiara Valentino

Editorial Board

Giacomo M. Bruno	Chiara Ottolini
Giorgio W. Canonica	Martino Recchia
Mauro Caruggi	Edgardo Somigliana
Stefano Carugo	Enrico Torre
Mauro De Rosa	Pierluigi Viale
Sergio Di Matteo	

Progetto grafico e impaginazione: newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2024

Volume n. 19/2024 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia -www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

Analisi farmacoeconomica sull'utilizzo di Metvix per la cura della cheratosi attinica

Bruno GM^{1,2} | Valentino MC¹ | Pimpinelli N³ | Rossi R³ | Cipollini EM³ | Colombo GL⁴

¹ Centro di Ricerca, S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche, Milano, Italia

² CEFAT-Centro di Economia del Farmaco e delle Tecnologie Sanitarie, Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia, Italia

³ Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Sezione di Dermatologia Università di Firenze, Azienda Usl Toscana Centro, Presidio Ospedaliero Palagi

⁴ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia, Italia

Corresponding author

Giorgio L. Colombo. Via G. Previati 74 20149 Milano c/o S.A.V.E. E-mail: giorgio.colombo@savestudi.it Tel: +39 02 48519230

ABSTRACT

INTRODUZIONE

La Cheratosi Attinica (CA) è una manifestazione clinica caratterizzata dalla proliferazione atipica dei cheratinociti, che rappresenta la forma iniziale e superficiale del carcinoma squamocellulare (SCC) *in situ*. Le lesioni insorgono prevalentemente in aree fotoesposte come volto, cuoio capelluto e dorso delle mani, sono spesso associate a danni fotoindotti e presentano aspetto, numero e dimensioni variabili. La gestione ottimale, dibattuta tra i clinici, evidenzia la necessità di prevenire l'evoluzione maligna delle CA attraverso trattamenti mirati a eliminare le lesioni visibili, prevenire le recidive e trattare il campo di cancerizzazione all'interno del quale possono svilupparsi SCC invasivi (iSCC).

MATERIALI E METODI

L'analisi si è sviluppata mediante un modello decisionale ad albero e un modello di Budget Impact (BI) per valutare l'impatto di Metvix sulla spesa sanitaria della regione Toscana, considerando intervalli temporali di un anno e visite semestrali. Lo studio ha incluso la valutazione della *complete clearance* (CC), la ricorrenza delle lesioni e l'uso di trattamenti farmacologici e non farmacologici, basati sull'efficacia, il costo, e la praticità di applicazione nelle diverse aree del corpo affette da CA.

RISULTATI

Le analisi di costo efficacia condotte, suddivise per area di trattamento, hanno dimostrato che Metvix, in entrambe le formulazioni, risulta essere sempre dominante (meno costoso e più efficace) o costo efficace se confrontato con le al-

ternative terapeutiche disponibili con valori di ICER al di sotto della soglia di riferimento italiana (40.000 €). Nella Budget Impact si sono confrontati scenari con e senza l'uso di Metvix, tenendo in considerazione i dati di incidenza e prevalenza, le % delle diverse aree di trattamento in ambito ospedaliero, il costo dei farmaci utilizzati calcolati nell'analisi di costo efficacia e i costi per la gestione/preparazione del paziente. Si evidenzia un risparmio complessivo 30.398 € in tre anni per la regione Toscana, generato dalle minori percentuali di ricadute, da migliori percentuali di complete clearance e dalle aree di superficie più ampie che è possibile trattare con un solo tubo di prodotto riducendo consumo e spreco dello stesso. Analisi di sensibilità hanno confermato la robustezza del modello.

CONCLUSIONE

Metvix si rivela un'opzione economicamente vantaggiosa e costo-efficace per il trattamento della CA, con benefici in termini di riduzione delle recidive, numero di visite mediche ridotte, e capacità di trattare ampie aree con un unico tubo. Questi risultati supportano l'adozione di Metvix come trattamento standard, potenzialmente riducendo i costi complessivi per la gestione della CA nella popolazione.

KEYWORDS

Cheratosi Attinica (CA), Metvix, trattamento costo-efficace, *complete clearance* (CC).

INTRODUZIONE

La Cheratosi attinica (CA) è una manifestazione clinica caratterizzata dalla proliferazione atipica dei cheratinociti, che rappresenta la forma iniziale e superficiale del carcinoma squamocellulare (SCC) *in situ*. Le lesioni insorgono prevalentemente in aree fotoesposte come volto, cuoio capelluto e dorso delle mani e sono spesso associate a danni fotoindotti. Le lesioni si presentano come macule, papule o placche squamose e possono avere la stessa tonalità di colore della cute circostante oppure presentarsi con aspetto eritematoso o pigmentato, con un diametro variabile da pochi millimetri a diversi centimetri, e superficie secca e ruvida. Possono presentarsi come lesioni isolate o multiple fino a coinvolgere l'intera area esposta ai raggi UV.

La concomitanza di fenomeni di fotodanneggiamento di varia gravità, di lesioni subcliniche e di CA clinicamente visibili viene definita campo di cancerizzazione.

La loro istologia è caratterizzata dalla displasia dei cheratinociti nella parte più profonda dell'epidermide e frequentemente si pigmenta negli strati più superficiali dell'epidermide. Il rischio di trasformazione in carcinoma a cellule squamose invasivo (iSCC) è basso per ogni singola lesione ma aumenta nel tempo e nel caso di lesioni multiple. Il SCC può crescere rapidamente ed è associato ad un rischio significativo di metastatizzazione, pertanto il trattamento delle CA si rende necessario al fine di limitarne l'evoluzione in iSCC. La gestione ottimale dei pazienti con CA è spesso complessa ed ancora oggi oggetto di dibattito tra i clinici.

Tradizionalmente le cheratosi attiniche sono classificate in tre gruppi clinici secondo la classificazione di Olsen in base al livello di ipercheratosi. Le lesioni di grado I sono clinicamente più evidenti al tatto che alla vista, le lesioni di grado II sono facilmente osservabili e palpabili, mentre le cheratosi attiniche di grado III sono caratterizzate da un'elevata ipercheratosi.

Non esiste un trattamento standard per le CA e la scelta ottimale di quest'ultimo è influenzata da:

- » numero, sede e grado delle lesioni;

- » tollerabilità e costo del trattamento;
- » età, immunocompetenza e aderenza terapeutica del paziente.

Inoltre, la localizzazione delle lesioni influisce sulla risposta al trattamento, con le lesioni situate agli arti che sono più resistenti ai trattamenti standard.¹

DIAGNOSI

La diagnosi di CA è di solito clinica, tuttavia può essere utilizzata l'analisi dermoscopia per una definizione più accurata delle caratteristiche della lesione, nonché per la diagnosi differenziale con altre patologie come: la cheratosi seborroica (SK), la malattia di Bowen (BD), il carcinoma a cellule squamose invasivo (iSCC), il carcinoma a cellule basali (BCC) e il lupus eritematoso discoide (LED) che possono essere erroneamente diagnosticati come CA. Se persistono dubbi sulla diagnosi si effettua biopsia cutanea ed esame istologico.

Secondo la Classificazione di Olsen, la cheratosi attinica può essere suddivisa clinicamente in tre gradi: il primo grado, caratterizzato da lesioni poco evidenti più palpabili che visibili; il secondo grado, in cui le lesioni sono moderatamente rilevabili sia al tatto che alla vista; infine, il terzo grado, contraddistinto da lesioni evidenti, visibilmente ipercheratosiche.² Hanno riconosciuto tre schemi dermoscopia prevalenti associati alla CA non pigmentata, dividendo le lesioni in tre diversi gradi: il primo presenta uno pseudoreticolo rosso e sottili squame biancastre (Figura 1a); il secondo tipo è caratterizzato da aperture follicolari bianco-giallastre, cheratosiche e parzialmente confluenti su uno sfondo eritematoso, il cosiddetto "pattern a fragola" (Figura 1b); il terzo mostra aperture follicolari ingrandite che sono riempite di tappi cheratinici su uno sfondo squamoso bianco-giallo (Figura 1c).³

La sensibilità e la specificità diagnostica della dermoscopia nella diagnosi di CA non pigmentata possono raggiungere il 98 e il 95%, rispettivamente.³

Un paziente viene definito con poche CA quando ha meno di cinque CA sparse o meno di tre CA in un'area

FIGURA 1

Schemi dermoscopic prevalenti associati all'CA non pigmentata³



di 25 cm². La maggior parte delle raccomandazioni si basano su “opinioni degli esperti” e raccomandano un intervento mirato alla lesione.

Un paziente, invece, è definito con cheratosi attiniche multiple quando ha cinque o più CA in generale, o tre o più CA in un'area di 25 cm². In generale, il trattamento diretto al campo di cancerizzazione è preferito nei pazienti con CA multiple. Sono state pubblicate due metanalisi di rete e due revisioni sistematiche sull'efficacia delle attuali terapie disponibili per la cheratosi attinica.⁴⁻⁷

I pazienti con CA multiple sono pazienti impegnativi e la terapia dovrebbe essere personalizzata in base alle caratteristiche del paziente e delle lesioni e sui trattamenti precedenti. Di solito è necessario effettuare più di un trattamento per ottenere una risoluzione completa della lesione o un alto tasso di risposta.

MATERIALI E METODI

Per valutare l'impatto di Metvix sulla spesa della regione Toscana si è utilizzato un modello decisionale ad albero (*decision tree*) rappresentato di seguito (Figura 2).

L'intervallo di tempo preso in considerazione per lo sviluppo dello studio è stato di un anno con visite di controllo programmate ogni 6 mesi. Dopo il primo ciclo di trattamento, al primo controllo semestrale, è stato valutato se il paziente ha raggiunto o meno la CC (complete clearance, si riferisce alla rimozione di tutte le lesioni di CA trattate). Nel caso in cui l'abbia raggiunta nel controllo successivo è stata indagata l'eventuale recur-

rence, ossia il ritorno della CA. I dati di CC e recurrence sono stati ricavati attraverso l'analisi della letteratura disponibile nelle principali banche dati.

Nel caso in cui, invece, non ci sia CC dopo il primo ciclo di cura, se ne inizierà uno nuovo (con la stessa linea di trattamento) e si rivaluterà lo stato di salute dei pazienti alla fine del secondo semestre.

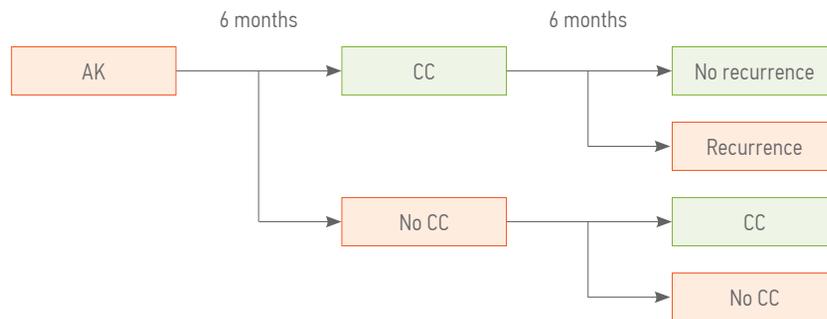
Lo stato di salute, inoltre, viene quantificato in termini di utilità e disutilità utilizzando come referenza il lavoro di Wilson et al 2010.⁸ In una scala che va da 0 ad 1 dove quest'ultimo valore rispecchia il massimo livello di salute, gli autori attribuiscono alla CA un valore di utilità dello 0.986 (intesa come stato di salute con CA) con una conseguente disutilità dello 0.014.

Nei modelli farmaco economici costruiti per la presente analisi (costo efficacia e budget impact), i pazienti che necessitano di trattamento per CA a campo medio-esteso su tempia, naso, guancia, fronte, cuoio capelluto o viso ricevono un trattamento di prima linea con Metvix, trattamento eseguibile con diversi protocolli: *Natural Daylight* (DL- PDT) o *Conventional Red Light* (C-PDT); o uno dei trattamenti comparatori di interesse all'interno della stessa linea di trattamento.

Uno studio condotto in Italia nel periodo marzo 2003-aprile 2004⁹ su un campione rappresentativo della popolazione italiana adulta (soggetti con più di 45 anni di età) ha stimato la prevalenza puntuale della patologia nell'1,4% dell'intera popolazione; considerando la popolazione adulta italiana (circa 32.331.996 sogget-

FIGURA 2

Albero decisionale per valutazione dello stato di salute del paziente



ti con più di 45 anni, dato ISTAT riferito all’anno 2023) questo significa una popolazione affetta di circa 452.648 soggetti. Considerando un tasso di incidenza della patologia del 0,75%¹⁰ la popolazione nazionale con patologia arriva ad un totale di 696.431.

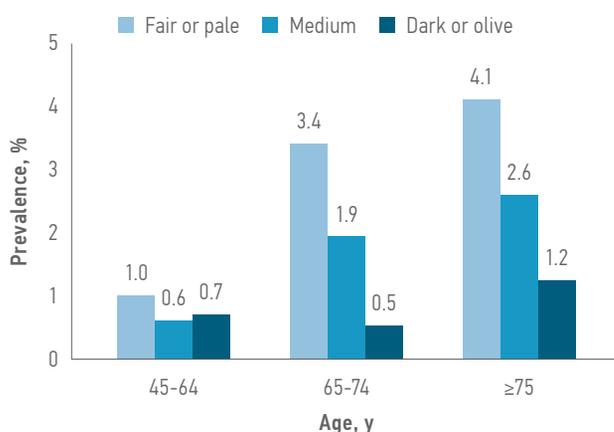
Nella Figura 3 seguente⁹ viene illustrata la distribuzione delle cheratosi attiniche per età e fototipo: le colonne indicano la prevalenza delle cheratosi attiniche nella popolazione italiana per fototipo (Chiaro, Medio, Scuro-Olivastro) in tre differenti range di età (45-64, 65-74 e >75 anni). All’apice di ogni barra è indicato il valore della prevalenza in percentuale.

Gli Autori concludono che le rilevazioni dello studio italiano sono di molto inferiori rispetto alla prevalenza stimata in altri studi internazionali e che in Italia la CA sembra essere sotto diagnosticata e sotto trattata.

I dati provenienti da diversi studi riportano inoltre che dal 5 al 20% delle cheratosi attiniche (a seconda delle aree

FIGURA 3

Distribuzione delle cheratosi attiniche per età e fototipo



geografiche e del campione esaminato) può trasformarsi in carcinoma squamo-cellulare entro 10-25 anni, con percentuale annua variabile tra lo 0,25% e il 16%.^{11,12}

Nell’articolo di Reinehr et al¹⁴ viene inoltre ribadito, alla luce di una revisione della letteratura, il crescente numero di soggetti affetti dalla patologia e il rilevante impatto economico del trattamento.

Le caratteristiche dei pazienti sono di estrema importanza. È ben noto che i pazienti immunosoppressi e in particolare i trapiantati d’organo (OTR) sono a maggior rischio di sviluppare CA, rappresentando quindi un sottogruppo di popolazione speciale. Inoltre, le CA sono spesso una malattia cronica e recidivante anche dopo la completa guarigione del paziente, e oggi molti pazienti sperimentano molteplici modalità di trattamento nella loro vita, specialmente quando presentano più CA.¹

Lo scopo del trattamento ideale è quello di rilevare ed eliminare sia le lesioni cliniche che quelle subcliniche in tutto il campo di cancerizzazione. Le lesioni isolate vengono solitamente trattate con metodiche fisiche quali laser, elettrocoagulazione, crioterapia, curettage e chirurgia incisionale o shave. Lo spettro delle opzioni di trattamento disponibili per il campo di cancerizzazione è ampio e comprende preparazioni farmaceutiche contenenti diversi principi attivi (Tabella 1), terapia fotodinamica e peeling chimici.³

Le principali caratteristiche pratiche delle preparazioni disponibili, vale a dire il nome commerciale (farmaci generici con la stessa formulazione sono disponibili in alcuni Paesi europei), la concentrazione del principio attivo, la quantità per unità (confezione di buste o tubo),

TABELLA 1

Caratteristiche dei trattamenti farmacologici topici disponibili in Europa per AK multiple come riportato nel loro RCP approvato dall'EMA¹⁴

Brand name	Drug principle and concentration	Quantity per unit (box of sachets or tube)	Treatment protocol	Treated area per application	Max. area treated in 1 session	Approved Olsen score
Metvix®, Galderma, Switzerland	MAL 16%	2 g	A session of PDT repeated after 3 months if needed	200 cm ²	No maximum	I–II
Ameluz®, Biofrontera, Germany	ALA 7.8%	2 g	A session of PDT repeated after 3 months if needed.	20 cm ²	No maximum	I–II
Efudix®, Valeant, Canada	5-FU 5%	20 g	1-2 daily applications for 4 weeks	N/A	500 cm ²	I–III
Tolak®, Pierre Fabre, France	5-FU 4%	40 g	A daily application for 4 weeks	N/A	No maximum	I–III
Aldara®, Meda, Sweden	IMI 5%	12 sachets containing 250 mg cream each	A daily application 3 times per week x 4 weeks (repeated after 1 month if needed)	25 cm ²	50 cm ²	I–II
Zyclara®, Meda, Sweden	IMI 3.75%	28 sachets containing 250 mg cream each	A daily application for 2 weeks followed by 2 weeks rest and other 2 weeks of treatment	200 cm ²	face OR scalp (~300 to 400 cm ²)	I–II
Solaraze®, Almirall, Spain	DHA 3%	60 or 90 g	Two daily applications for 90 days	N/A	200 cm ²	I–III
Klysiri®, Almirall, Spain	TIR 1%	5 sachets containing 250 mg cream each	A daily application for 5 consecutive days	25 cm ²	25 cm ²	I

Generic products with similar characteristic are available in some European Countries. SmPC: summary of product characteristics; EMA: European Medicines Agency; MAL: methylamino levulinate; ALA: aminolevulinic acid; FU: fluorouracil; IMI: imiquimod; DHA: diclofenac and hyaluronic acid; TIR: tirbanibulin.

il protocollo di trattamento (applicazioni giornaliere e durata del ciclo di trattamento), l'area trattata per applicazione con un tubo/ bustine (riassunto delle caratteristiche del prodotto), l'area massima trattata in una sessione e lo stato di approvazione per lo spessore delle CA che possono essere trattate sono riassunti nella Tabella 1 (la tabella comprende anche farmaci autorizzati in UE ma non disponibili in Italia).

IDENTIFICAZIONE DEI MEDICINALI COMPARATORI

Tra i trattamenti disponibili, bisogna distinguere tra terapie dirette alla lesione e terapie dirette al campo di cancerizzazione. Le modalità di trattamento dirette alla lesione includono: crioterapia; terapia laser; chirurgia (escissione o biopsia shave); e curettage. Le modalità di trattamento dirette al campo comprendono invece: 5-FU; imiquimod; tirbanibulina; diclofenac 3%; peeling chimico; e terapia fotodinamica (PDT).³

Il primo farmaco approvato per il trattamento del campo fu il 5-fluorouracile (5-FU) nel 1962: è un analogo della pirimidina che inibisce in modo competitivo

l'enzima timidilato sintetasi. Il trattamento è piuttosto selettivo per le lesioni di CA perché gli effetti citotossici sono più evidenti nelle cellule a crescita rapida. Il nome commerciale con il quale è sul mercato questo principio attivo, registrato in gazzetta ufficiale nel 2020, è Tolerak (Tolak nella tabella di cui sopra).

L'imiquimod (IMI) è un agonista del recettore Toll-like 7 e Toll-like 8 che attiva le cellule immunitarie: stimola le risposte immunitarie innate e adattive e induce la produzione di citochine. Questo farmaco si trova sul mercato con il nome di Aldara o Immunocare alla concentrazione di 5% e come Zyclara alla concentrazione di 3.75%.

Il diclofenac sodico 3% è un farmaco antinfiammatorio non steroideo con effetti antinfiammatori e antiangiogenici e possibilmente meccanismi antiproliferativi e di induzione dell'apoptosi. Nella preparazione commerciale il diclofenac è combinato con ialuronato di sodio (DHA). I prodotti utilizzati nel regime di trattamento inerente alla CA sono Solaraze o Solacutan.

La tirbanibulina (TIR) è stata recentemente approvata dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sotto il nome

di Klysiri e recentemente entrato nella pratica clinica italiana. È un inibitore della segnalazione della tirosina chinasi Src e della polimerizzazione della tubulina che sono state collegate all'insorgenza e alla progressione della CA in SCC invasivo.

La terapia fotodinamica è l'unico trattamento farmacologico ambulatoriale mentre tutti gli altri sono terapie domiciliari che richiedono la partecipazione attiva del paziente. L'impegno richiesto al paziente è una applicazione giornaliera con il 4% di 5-FU, TIR 1%, il 3,75% di IMI e il 5% di IMI (tre volte a settimana), una o due applicazioni giornaliere di 5% di 5-FU e due applicazioni giornaliere di DHA 3% (Tabella 1). Le dimensioni dell'area con molteplici AK e l'area massima trattata in ogni ciclo di trattamento determinano la durata complessiva del trattamento: il trattamento di grandi superfici con trattamenti approvati per piccole aree (25 cm²) richiederebbe di ripetere cicli consecutivi su aree adiacenti, il che può portare a una durata complessiva di trattamento inaccettabile (Tabella 2). Le dimensioni dell'area possono essere facilmente calcolate con fotocamere tridimensionali ma, in modo più pratico, possiamo considerare che l'area della tempia è di circa 25 cm², del naso 50 cm², della guancia 100 cm², della fronte 200 cm², e dell'intero viso o del cuoio capelluto 400 cm² (Tabella 2).

Ad esempio, la durata complessiva del trattamento di un intero cuoio capelluto calvo è di 1 giorno (più un altro giorno se è necessario un ritrattamento dopo 3 mesi) con PDT, 28 giorni sia con il 5% che con il 4% di 5-FU, 90 giorni con IMI 3,75%, 180 giorni con DHA e 448 giorni con IMI 5% (Tabella 2).

Tuttavia, per il trattamento di aree più piccole, come la tempia, la durata complessiva rimane la stessa con PDT (1 giorno più un altro giorno se è necessario un ritrattamento dopo 3 mesi) e 5-FU (28 giorni) mentre è inferiore con IMI 3,75% (45 giorni), TIR (80 giorni), DHA (90 giorni) e IMI 5% (28 giorni) (Tabella 2). Il costo del trattamento è calcolato moltiplicando il costo per il numero di confezioni necessarie per completare il ciclo di trattamento e varia notevolmente in relazione alle dimensioni dell'area da trattare.¹⁴

RISULTATI

L'analisi di impatto sul budget (BIM) confronta uno scenario senza Metvix *Natural Daylight* PDT e *Conventional Red Light* PDT con uno scenario in cui viene introdotto il farmaco oggetto di analisi.

La popolazione di pazienti idonei (EPP) viene quindi stimata in base all'incidenza (costante su tutto il territo-

TABELLA 2

Durata del trattamento (numero di confezioni) in base all'area di cancerizzazione e tenendo conto dell'area massima di trattamento per ciclo, come riportato nel loro RCP approvato dall'EMA^{14*}

Brand name	Metvix®	Ameluz®	Efudix®	Tolak®	Aldara® (package with 12 sachets)	Solaraze® (90 g tube)	Zyclara®	Klisyri®	
<i>Drug principle and concentration</i>	MAL 16%	ALA 7.8%	5-FU 5%	5-FU 4%	IMI 5%	IMI 3.75%	DHA 3%	TIR 1%	
<i>Approved area per treatment cycle</i>	200 cm ²	200 cm ²	500 cm ²	ND	25 cm ²	200 cm ²	200 cm ²	25 cm ²	
<i>Approximated skin area to be treated</i>									
Temple	25 cm ²	1 (1)	1 (1)	28 (1)	28 (1)	28 (1)	90 (0.5)	45 (1)	5 (1)
Nose	50 cm ²	1 (1)	1 (1)	28 (1)	28 (1)	56 (2)	90 (1)	45 (1)	10 (2)
Cheek	100 cm ²	1 (1)	1 (1)	28 (1)	28 (1)	112 (4)	90 (2)	45 (1)	20 (4)
Forehead	200 cm ²	1 (1)	1 (1)	28 (4)	28 (2)	224 (8)	90 (4)	45 (1)	40 (8)
Face OR Scalp	400 cm ²	1 (2)	1 (2)	28 (7)	28 (4)	448 (16)	180 (8)	90 (2)	80 (16)

Average areas of head districts have been calculated in our clinic with a 3D camera (Visia Vectra, Canfield Scientific, Parsippany, NJ) and the figure was rounded to the nearest full value. SmPC: summary of product characteristics; EMA: European Medicines Agency; MAL: methylamino levulinate; ALA: aminolevulinic acid; FU: fluorouracil; IMI: imiquimod; DHA: diclofenac and hyaluronic acid; TIR: tirbanibulin.

*NB: dal lavoro originale¹⁴ sembra esserci un refuso nella tabella sotto riportata con un'inversione nell'intestazione delle colonne Solaraze e Zyclara.

rio), alla prevalenza regionale (variabile) e, alla stima della popolazione in trattamento (*assumption*) arrivando a definire il numero di pazienti eleggibili con l'obiettivo di identificare il costo totale in ciascun scenario.

Per la regione Toscana i dati utilizzati sono i seguenti (Tabella 3).

Raccogliendo diverse esperienze di KOL (*key opinion leaders*), si è ipotizzato che la percentuale di prevalenza all'interno di un setting ospedaliero, suddivisa secondo l'estensione dell'area di cancerizzazione, può essere così schematizzata (Tabella 4).

PREZZO DEL PRODOTTO PROPOSTO AL SSN ITALIANO

I prezzi riportati sono ex-factory ricavati dall'applicativo Tunnel® - Farmadati ed aggiornati al 31-05-2023¹⁵ con la possibilità di inserimento del prezzo al netto di eventuali ulteriori sconti nascosti, se noti. Per Metvix essendo un farmaco ospedaliero è stato aggiunto l'ulteriore sconto riservato alla struttura.

Metvix 160 mg/g crema confezione 2 g: prezzo al pubblico: 387,27 € corrispondente ad un ex-factory di 234,65 € come da Tunnel® - Farmadati¹⁵ (Tabella 5).

PREZZO DEI COMPARATORI UTILIZZATI NEL CONTESTO DEL SSN ITALIANO

Per la definizione dei concorrenti di Metvix, sulla base di recenti indagini di mercato, sono stati individuati i seguenti competitors (applicativo Tunnel® - Farmadati ed aggiornati al 31-05-2023)¹⁵ riportati in Tabella 6.

TABELLA 4

Distribuzione percentuale dei pazienti tra le aree di cancerizzazione

Tempie 25 cm ²	10%
Naso 50 cm ²	10%
Guance 100 cm ²	10%
Fronte 200 cm ²	30%
Viso o cuoio capelluto 400 cm ²	40%

STIME DEL FATTURATO PER I PRIMI TRE ANNI DI RIMBORSABILITÀ DEL PRODOTTO IN REGIONE TOSCANA

Coerentemente con il fabbisogno di mercato espresso dai dati di prevalenza ed incidenza delle patologie per cui Metvix Daylight + *Conventional Red Light* è indicato in regione Toscana, il fatturato stimato per il 2023 è pari a 236.663 €, 355.290 € per il 2024 e 474.017 € per il 2025 (Tabella 7).

CALCOLO DEL COSTO-TERAPIA DEL PRODOTTO E DEI COMPARATORI UTILIZZATI NEL CONTESTO ASSISTENZIALE ITALIANO

Sulla base del lavoro di Calzavara-Pinton et al 2022¹⁴, le aree di trattamento saranno considerate come segue:

- » Area tempie = 25 cm²
- » Area naso = 50 cm²
- » Area guance = 100 cm²
- » Area fronte = 200 cm²
- » Area intero viso o cuoio capelluto = 400 cm²

TABELLA 3

Popolazione pazienti > 45 anni per Toscana

	2023		2024		2025		Source
	Default value	Value used	Default value	Value used	Default value	Value used	
Toscana	2.106.382	2.106.382	2.114.088	2.114.088	2.119.881	2.119.881	
AK prevalence %	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	1.40%	Ricciardi et al. 2013
AK prevalence population		29.489		29.597		29.678	
AK incidence %	0.754%	0.75%	0.754%	0.75%	0.754%	0.75%	Bernard et al. 2008
AK incidence population		15.882		15.940		15.984	
In treatment	8.00%	8.00%	8.00%	8.00%	8.00%	8.00%	
AK population		3.630		3.643		3.653	

TABELLA 5

Prezzo per ciascuna delle confezioni in domanda

	Classe	Prezzo ex-factory (Tunnel® - Farmadati) ¹⁵	Prezzo con sconto aggiuntivo*
Metvix Natural Daylight 2 g tube	H	234,65 €	133,65 €
Metvix Conventional Red Light 2 g tube	H	234,65 €	133,65 €

* Sconto confidenziale massimo negoziato a favore delle strutture pubbliche.

TABELLA 6

Prezzo dei comparatori

	Classe	Prezzo ex-factory
Tolerak*1 tubo crema 20 g 40 mg/g	A	44,22 €
Imiquimod 5% (Aldara/Imunocare)	A	29,80 €
Diclofenac sodico (Solaraze/Solacutan)	A	37,73 €
Zyclara 28 x 250 mg sachets per pack	A	58,23 €
Klisyri*unguento cutaneo 5 buste 250 g 10 mg/g	A	45,80 €

Dallo stesso lavoro sopraccitato, sono stati estrapolati i dati inerenti al numero di confezioni di ciascun prodotto utilizzate a seconda dell'estensione dell'area in modo da poter quantificare il costo per Metvix e per i competitor nel trattamento della CA; in Tabella 8 si riportano i dati raccolti.

Per ottenere una spesa totale per ciascun trattamento in esame si moltiplica il numero di confezioni utilizzate, in funzione del campo di cancerizzazione da trattare, per il prezzo della singola confezione.

Questo primo passaggio nel calcolo ci permette di capire il costo del farmaco utilizzato. Si devono tenere in

considerazione però anche i costi accessori per il trattamento delle lesioni precancerose che devono essere considerati per avere una prospettiva veritiera delle spese che ciascun trattamento costituisce.

Per fare ciò, al valore ottenuto dal primo step di calcolo, è stato aggiunto il costo delle prestazioni correlate all'applicazione del farmaco e delle visite specialistiche come da dettagli riportati nelle seguenti tabelle (Tabelle 9, 10 e 11).

DISCUSSIONE

Le analisi condotte, suddivise per area di trattamento seguendo la classificazione precedentemente esposta,

TABELLA 7

Stime di fatturato per anno

	Scenario Without Metvix			Scenario With Metvix		
	2023	2024	2025	2023	2024	2025
Metvix Natural Daylight	0 €	0 €	0 €	22.447 €	33.699 €	44.960 €
Metvix Red Light	0 €	0 €	0 €	214.216 €	321.592 €	429.057 €
Tolerak/Tolak	759.365 €	759.486 €	759.577 €	607.492 €	531.640 €	455.746 €
Aldara/Imunocare	6.865 €	6.890 €	6.909 €	5.492 €	4.823 €	4.146 €
Solaraze/Solacutan	428.557 €	429.004 €	429.339 €	342.846 €	300.303 €	257.604 €
Zyclara	21.501 €	21.539 €	21.567 €	17.201 €	15.077 €	12.940 €
Klisyri	1.194 €	1.198 €	1.201 €	955 €	839 €	721 €
TOTALE	1.217.482 €	1.218.117 €	1.218.594 €	1.210.649 €	1.207.972 €	1.205.173 €
TOTALE		3.654.192 €			3.623.794 €	
					-30.398 €	

hanno mostrato una sostanziale sostenibilità del trattamento con Metvix in entrambe le formulazioni con maggiori vantaggi nelle aree di grande estensione.

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS

Il nostro farmaco di riferimento si è mostrato spesso costo efficace o con valori di ICER accettabili e all'interno delle forchette di valori proposte dal nostro paese.

TABELLA 8

Suddivisione per area di cancerizzazione delle confezioni necessarie al trattamento con ciascun farmaco

Tubi/confezioni utilizzate per ciclo/paziente	Numero di confezioni utilizzate				
	Tempie 25 cm ²	Naso 50 cm ²	Guancia 100 cm ²	Fronte 200 cm ²	Faccia o cuoio capelluto 400 cm ²
Metvix Natural Daylight/ Conventional Red Light 2 g tube	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0
Tolerak*1 tubo crema 20 g 40 mg/g	1,0	1,0	2,0	3,0	6,0
Imiquimod 5% (Aldara/Imunocare)	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0
Diclofenac sodico (Solaraze/Solacutan)	1,0	1,0	2,0	4,0	8,0
Zyclara 28 x 250 mg sachets per pack	1,0	1,0	1,0	1,0	2,0
Klisiri*unguento cutaneo 5 buste 250 g 10 mg/g	1,0	2,0	4,0	8,0	16,0

TABELLA 9

Tariffazione del costo di ogni unità delle risorse impiegate per il trattamento

Fase della procedura	Risorse impiegate	Valore utilizzato	Fonte
Pulizia e curettage	Tempo medico (min)	0,26 €	TARIFFARIO Nomenclatore specialistica NAZIONALE ¹⁶
	Soluzione salina (cc)	0,01 €	
Applicazione PDT	Tempo medico (min)	0,26 €	
	Bendaggio occlusivo (pellicola trasparente)*	0,00 €	
	Soluzione salina (cc)	0,01 €	
	Illuminazione con lampada Aktilite (min)*	0,13 €	

* L'utilizzo della lampada ed il bendaggio occlusivo sono previsti solo per la procedura convenzionale e non per quella daylight.

TABELLA 10

Quantificazione risorse impiegate per ciascuna seduta di trattamento

Fase della procedura	Risorse impiegate	Valore utilizzato
Pulizia e curettage	Tempo medico (min)	10
	Soluzione salina (cc)	10
Applicazione PDT	Tempo medico (min)	5
	Bendaggio occlusivo (pellicola trasparente)	1
	Soluzione salina (cc)	10
	Illuminazione con lampada Aktilite (min)	8

* L'utilizzo della lampada ed il bendaggio occlusivo sono previsti solo per la procedura convenzionale e non per quella daylight.

TABELLA 11

Tariffario delle visite specialistiche

Consultazioni	Valore utilizzato	Fonte
Prima visita Dermatologica	20,66 €	Decreto Ministero della Salute. Tariffario Ambulatoriale ¹⁷
Visita dermatologica di controllo	15,58 €	Garrattini et al. Farmacoeconomia e percorsi terapeutici 2003 ¹⁸

Le analisi di costo efficacia condotte, suddivise per area di trattamento, hanno dimostrato che Metvix, in entrambe le formulazioni, risulta essere sempre dominante (meno costoso e più efficace) o costo efficace se confrontato con le alternative terapeutiche disponibili con valori di ICER al di sotto della soglia di riferimento italiana (40.000 €).

Analizzando nel dettaglio i risultati finali possiamo vedere come nel primo caso il cui trattamento di riferimento è la Metvix *Natural Daylight* PDT il nostro prodotto risulta essere sempre costo efficace o dominante (meno costoso e più efficace) (Tabella 12).

Anche nel secondo caso il cui trattamento di riferimento è il Metvix *Conventional Red light* PDT il nostro prodotto risulta essere sempre costo efficace o dominante (meno costoso e più efficace) (Tabella 13).

BUDGET IMPACT ANALYSIS

Dalle analisi condotte e dalla valutazione farmaco-economica si propone la seguente tabella di Budget Impact (BI) (Tabella 14) come riassuntiva delle spese calcolate tenendo in considerazione i dati di incidenza e prevalenza, le percentuali delle diverse aree di trattamento in ambito ospedaliero, il costo dei farmaci utilizzati calcolati nell'analisi di costo efficacia precedentemente descritta e i costi per la gestione/preparazione del paziente.

Per ciascun farmaco sono stati definiti due scenari: con Metvix (*daylight* e *red light*) e senza Metvix facendo riferimento alle market share attuali del 2023 e alle stime future per il 2024 e 2025.

Il valore risultante coincide circa con l'effettiva spesa che interesserebbe la regione Toscana.

Nell'ultima riga della tabella evidenziato in verde si può apprezzare l'effettivo risparmio che si potrebbe avere con l'adozione di Metvix come trattamento standard sulla fascia di popolazione identificata. Focalizzando l'attenzione e l'utilizzo su aree di trattamento più vaste il delta di risparmio aumenta considerevolmente.

Il risparmio evidenziato è stato generato dalle minori

percentuali di ricadute, da migliori percentuali di complete clearance e dalle aree di superficie più ampie che è possibile trattare con un solo tubo di prodotto riducendo consumo e spreco dello stesso. Questi punti a favore di Metvix hanno assorbito il delta costo rispetto ai competitors evidenziando un potenziale risparmio complessivo 30.398 € in 3 anni per la regione Toscana.

ANALISI DI SENSIBILITÀ

Per testare la robustezza del modello abbiamo inoltre condotto un'analisi di sensibilità su diversi parametri dello stesso, facendoli variare in un range del +/- 20%. In particolare, abbiamo testato la variazione percentuale di tutti i clinical input del modello, la percentuale di complete clearance, la percentuale di probabilità di ricaduta e la variazione percentuale del prezzo di Metvix e dei competitors (Tabella 15). Per dimostrare la solidità del modello è stato considerato inoltre l'utilizzo dei farmaci senza spreco e la gestione del paziente senza considerare i costi di preparazione. Si è inoltre valutata un impiego del prodotto con diverse percentuali crescenti (25%, 50%, 75% e 100%) di default per ogni superficie. Infine, è stato considerato il costo totale per superfici superiori a 200 cm².

In praticamente tutte le simulazioni fatte come si evince dalla Tabella 15, lo scenario con Metvix ha portato a dei risparmi considerevoli per l'area regionale. Il modello si è quindi dimostrato solido mantenendo lo stesso ordine di risultati del caso base pur modificando in modo significativo i dati di input. Risulta quindi un modello robusto e solido.

CONCLUSIONE

Metvix rappresenta per il SSR un'opzione economicamente sostenibile e costo-efficace per il trattamento dei pazienti affetti da CA.

I positivi risultati sono guidati dal fatto che Metvix ha, rispetto ai competitors, migliori percentuali di complete clearance, minori percentuali di ricadute che inducono ad un minor numero di visite dal dermatologo. Inoltre,

TABELLA 12
Analisi di costo efficacia vs
Metvix Natural Daylight

Temple 25 cm ²	Total cost per patient	QALY per patient
Metvix Natural Daylight	236 €	0.9516
Metvix Red Light	249 €	0.9515
Tolerak/Tolak	119 €	0.946
Aldara/Imunocare	108 €	0.934
Solaraze/Solacutan	137 €	0.933
Zyclara	181 €	0.924
Klisyri	143 €	0.935
Nose 50 cm ²	Total cost per patient	QALY per patient
Metvix Natural Daylight	236 €	0.952
Metvix Red Light	249 €	0.952
Tolerak/Tolak	119 €	0.946
Aldara/Imunocare	164 €	0.934
Solaraze/Solacutan	137 €	0.933
Zyclara	181 €	0.924
Klisyri	235 €	0.935
Cheek 100 cm ²	Total cost per patient	QALY per patient
Metvix Natural Daylight	236 €	0.952
Metvix Red Light	249 €	0.952
Tolerak/Tolak	187 €	0.946
Aldara/Imunocare	276 €	0.934
Solaraze/Solacutan	222 €	0.933
Zyclara	181 €	0.924
Klisyri	418 €	0.935
Forehead 200 cm ²	Total cost per patient	QALY per patient
Metvix Natural Daylight	236 €	0.952
Metvix Red Light	249 €	0.952
Tolerak/Tolak	255 €	0.946
Aldara/Imunocare	499 €	0.934
Solaraze/Solacutan	392 €	0.933
Zyclara	181 €	0.924
Klisyri	785 €	0.935
Face OR Scalp 400 cm ²	Total cost per patient	QALY per patient
Metvix Natural Daylight	420 €	0.952
Metvix Red Light	446 €	0.952
Tolerak/Tolak	457 €	0.946
Aldara/Imunocare	947 €	0.934
Solaraze/Solacutan	732 €	0.933
Zyclara	310 €	0.924
Klisyri	1.518 €	0.935

Diference in Cost	Diference in QALY	ICER	RISULTATO FINALE	
-13.33 €	0.000	dominato	Metvix Red Light	dominato
116.28 €	0.006	20.211.23 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
127.92 €	0.018	7.207.00 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
98.77 €	0.018	5.348.40 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
55.00 €	0.027	2.002.97 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
92.23 €	0.017	5.435.27 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
Diference in Cost	Diference in QALY	ICER	RISULTATO FINALE	
-13.33 €	0.000	dominato	Metvix Red Light	dominato
116.28 €	0.006	20.211.23 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
71.99 €	0.018	4.055.93 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
98.77 €	0.018	5.348.40 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
55.00 €	0.027	2.002.97 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
0.62 €	0.017	36.26 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
Diference in Cost	Diference in QALY	ICER	RISULTATO FINALE	
-13.33 €	0.000	dominato	Metvix Red Light	dominato
48.72 €	0.006	8.467.24 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
-39.87 €	0.018	dominato	Mara/1m unocare	dominato
13.69 €	0.018	741.18 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
55.00 €	0.027	2.002.97 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
-182.62 €	0.017	dominato	Klisyri	dominato
Diference in Cost	Diference in QALY	ICER	RISULTATO FINALE	
-13.33 €	0.000	dominato	Metvix Red Light	dominato
-18.85 €	0.006	dominato	Tolerak/Tolak	dominato
-263.59 €	0.018	dominato	Mara/1m unocare	dominato
-156.48 €	0.018	dominato	Solaraze/Solacutan	dominato
55.00 €	0.027	2.002.97 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
-549.09 €	0.017	dominato	Klisyri	dominato
Diference in Cost	Diference in QALY	ICER	RISULTATO FINALE	
-26.66 €	0.000	dominato	Metvix Red Light	dominato
-37.71 €	0.006	dominato	Tolerak/Tolak	dominato
-527.18 €	0.018	dominato	Mara/1m unocare	dominato
-312.95 €	0.018	dominato	Solaraze/Solacutan	dominato
110.00 €	0.027	4.005.95 €	Metvix Natural Daylight	è C/E
-1.098.19 €	0.017	dominato	Klisyri	dominato

TABELLA 13
Analisi di costo efficacia vs
Metvix Conventional Red
Light

Temple 25 cm ²	Total cost per patient	QALY per patient
Metvix Red Light	249.00 €	0.952
Tolerak/Tolak	119.39 €	0.946
Aldara/Imunocare	107.75 €	0.934
Solaraze/Solacutan	136.90 €	0.933
Zyclara	180.67 €	0.924
Klisyri	143.44 €	0.935
Nose 50 cm ²	Total cost per patient	QALY per patient
Metvix Red Light	249.00 €	0.952
Tolerak/Tolak	119.39 €	0.946
Aldara/Imunocare	163.68 €	0.934
Solaraze/Solacutan	136.90 €	0.933
Zyclara	180.67 €	0.924
Klisyri	235.06 €	0.935
Cheek 100 cm ²	Total cost per patient	QALY per patient
Metvix Red Light	249.00 €	0.952
Tolerak/Tolak	186.96 €	0.946
Aldara/Imunocare	275.54 €	0.934
Solaraze/Solacutan	221.98 €	0.933
Zyclara	180.67 €	0.924
Klisyri	418.29 €	0.935
Forehead 200 cm ²	Total cost per patient	QALY per patient
Metvix Red Light	249.00 €	0.952
Tolerak/Tolak	254.52 €	0.946
Aldara/Imunocare	499.26 €	0.934
Solaraze/Solacutan	392.15 €	0.933
Zyclara	180.67 €	0.924
Klisyri	784.77 €	0.935
Face OR Scalp 400 cm ²	Total cost per patient	QALY per patient
Metvix Red Light	446.18 €	0.952
Tolerak/Tolak	457.23 €	0.946
Aldara/Imunocare	946.71 €	0.934
Solaraze/Solacutan	732.48 €	0.933
Zyclara	309.53 €	0.924
Klisyri	1.517.71 €	0.935

Diference in Cost	Diference in QALY	ICER	RISULTATO FINALE	
129.61 €	0.006	22.639.80 €	Metvix Red Light	è C/E
141.25 €	0.018	7.970.71 €	Metvix Red Light	è C/E
112.10 €	0.018	6.079.53 €	Metvix Red Light	è C/E
68.33 €	0.027	2.490.97 €	Metvix Red Light	è C/E
105.56 €	0.017	6.231.18 €	Metvix Red Light	è C/E
Diference in Cost	Diference in QALY	ICER	RISULTATO FINALE	
129.61 €	0.006	22.639.80 €	Metvix Red Light	è C/E
85.32 €	0.018	4.814.59 €	Metvix Red Light	è C/E
112.10 €	0.018	6.079.53 €	Metvix Red Light	è C/E
68.33 €	0.027	2.490.97 €	Metvix Red Light	è C/E
13.94 €	0.017	823.11 €	Metvix Red Light	è C/E
Diference in Cost	Diference in QALY	ICER	RISULTATO FINALE	
62.04 €	0.006	10.837.50 €	Metvix Red Light	è C/E
-26.54 €	0.018	dominato	Aldara/Imunocare	Dominato
27.02 €	0.018	1.465.20 €	Metvix Red Light	è C/E
68.33 €	0.027	2.490.97 €	Metvix Red Light	è C/E
-169.29 €	0.017	dominato	Klisyri	Dominato
Diference in Cost	Diference in QALY	ICER	RISULTATO FINALE	
-5.52 €	0.006	dominato	Tolerak/Tolak	Dominato
-250.26 €	0.018	dominato	Aldaradmunocare	Dominato
-143.15 €	0.018	dominato	Solaraze/Solacutan	Dominato
68.33 €	0.027	2.490.97 €	Metvix Red Light	è C/E
-535.77 €	0.017	dominato	Klisyri	Dominato
Diference in Cost	Diference in QALY	ICER	RISULTATO FINALE	
-11.05 €	0.006	dominato	Tolerak/Tolak	Dominato
-500.52 €	0.018	dominato	Aldara/Imunocare	Dominato
-286.30 €	0.018	dominato	Solaraze/Solacutan	Dominato
136.66 €	0.027	4.981.94 €	Metvix Red Light	è C/E
-1.071.53 €	0.017	dominato	Klisyri	Dominato

TABELLA 14

Impatto sul budget della regione Toscana

		2023	2024	2025	Source
Toscana		2.106.382	2.114.088	2.119.881	
Temple 25 cm ²	10%	363	364	365	Expert opinion Toscana Hospital
Nose 50 cm ²	10%	363	364	365	
Cheek 100 cm ²	10%	363	364	365	
Forehead 200 cm ²	30%	1.089	1.093	1.096	
Face OR Scalp 400 cm ²	40%	1.452	1.457	1.461	
AK population		3.630	3.643	3.653	

Total Costs Overall	Scenario Without Metvix			Scenario With Metvix		
	2023	2024	2025	2023	2024	2025
Metvix Natural Daylight	0 €	0 €	0 €	22.447 €	33.699 €	44.960 €
Metvix Red Light	0 €	0 €	0 €	214.216 €	321.592 €	429.057 €
Tolerak/Tolak	759.365 €	759.486 €	759.577 €	607.492 €	531.640 €	455.746 €
Aldara/Imunocare	6.865 €	6.890 €	6.909 €	5.492 €	4.823 €	4.146 €
Solaraze/Solacutan	428.557 €	429.004 €	429.339 €	342.846 €	300.303 €	257.604 €
Zyclara	21.501 €	21.539 €	21.567 €	17.201 €	15.077 €	12.940 €
Klisyri	1.194 €	1.198 €	1.201 €	955 €	839 €	721 €
TOTALE	1.217.482 €	1.218.117 €	1.218.594 €	1.210.649 €	1.207.972 €	1.205.173 €
TOTALE		3.654.192 €			3.623.794 €	
					-30.398 €	

TABELLA 15

Analisi di sensibilità vs Metvix

	Scenario Without Metvix	Scenario With Metvix	Delta With vs Without
Base case*	3.654.192 €	3.623.794 €	-30.398 €
Italia	56.096.672 €	55.631.385 €	-465.287 €
Clinical input -20%	3.879.827 €	3.898.314 €	18.486 €
Clinical input +20%	3.543.492 €	3.472.266 €	-71.226 €
Complete Clearance -20%	3.963.834 €	3.975.786 €	11.952 €
Complete Clearance +20%	3.417.483 €	3.356.058 €	-61.425 €
Recurrence -20%	3.759.200 €	3.718.428 €	-40.772 €
Recurrence +20%	3.759.200 €	3.720.634 €	-38.566 €
Economic input -20%	2.923.354 €	2.899.035 €	-24.319 €
Economic input +20%	4.385.031 €	4.348.553 €	-36.478 €
SmPC (senza spreco)	3.602.224 €	3.483.039 €	-119.185 €
Medication use no preparation	3.654.192 €	3.591.074 €	-63.118 €
Impiego* 25% della % di default per ogni superficie	4.435.824 €	4.170.935 €	-264.890 €
Impiego* 50% della % di default per ogni superficie	4.700.052 €	4.355.893 €	-344.159 €
Impiego* 75% della % di default per ogni superficie	4.843.670 €	4.456.424 €	-387.246 €
Impiego* 100% della % di default per ogni superficie	4.938.936 €	4.523.109 €	-415.827 €
>200 cm ²	3.132.041 €	3.014.691 €	-117.350 €

 * Aldara/Imunocare - Klisyri 0% >50 cm²; Solaraze/Solacutan - Zyclara 0% >400 cm².

Metvix permette di trattare, con un solo tubo da 2 g, aree di superficie più ampie rispetto ai competitors riducendo così il numero di tubi utilizzati e riducendo lo spreco di prodotto.

In sintesi, si può concludere dicendo che:

- » Metvix offre il trattamento delle cheratosi attiniche in una sola seduta (RCP) e con un tubo da 2 g si può trattare un'area variabile fino a 200 cm²;
- » Metvix offre 2 metodi di attivazione personalizzati per i pazienti: luce solare naturale (*daylight*) e luce rossa (*red light*) (RCP);
- » Metvix PDT ha la durata di trattamento più breve rispetto agli altri trattamenti considerati nella presente analisi;
- » Metvix PDT ha un'alta percentuale di eliminazione

delle lesioni da cheratosi attinica e un basso tasso di recidiva;

- » Metvix PDT è una opzione di trattamento preferita sia dai pazienti che dai medici per la cheratosi attinica;
- » Metvix PDT è un'opzione di trattamento per la cheratosi attinica ben tollerata con un basso numero di reazioni cutanee locali (LSR);
- » Metvix PDT rappresenta per il SSR un'opzione economicamente sostenibile e costo-efficace per il trattamento dei pazienti affetti da CA.

DISCLOSURE

Il presente studio è stato svolto grazie al contributo non condizionante di GALDERMA ITALIA S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Moscarella E, et al. Italian expert consensus paper on the management of patients with actinic keratoses. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e13992.
2. Zalaudek I, Argenziano G. Dermoscopy of actinic keratosis, intraepidermal carcinoma and squamous cell carcinoma. *Curr Probl Dermatol.* 2015;46:70-6.
3. Dianzani C, et al. Current therapies for actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2020 Jun;59(6):677-684.
4. Worley B, et al. Treatment of actinic keratosis: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2023 Jul;315(5):1099-1108.
5. Patel P, et al. Systematic review of randomized controlled trials of topicals for actinic keratosis field therapy. *Arch Dermatol Res.* 2024 Mar 18;316(4):108.
6. Vegter S, Tolley K. A network meta-analysis of the relative efficacy of treatments for actinic keratosis of the face or scalp in Europe. *PLoS One.* 2014 Jun 3;9(6):e96829.
7. Ezzedine K, et al. Systematic Literature Review and Network Meta-analysis of the Efficacy and Acceptability of Interventions in Actinic Keratoses. *Acta Derm Venereol.* 2021 Jan 4;101(1):adv00358.
8. Wilson EC. Cost effectiveness of imiquimod 5% cream compared with methyl aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in the treatment of non-hyperkeratotic, non-hypertrophic actinic (solar) keratoses: a decision tree model. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(11):1055-64.
9. Naldi L, et al. 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 Jun;142(6):722-6.
10. Bernard P, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatology.* 2008;216(3):194-9.
11. Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Jan;42(1 Pt 2):23-4.
12. Traianou A, et al. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2012 Aug;167 Suppl 2:36-42.
13. Reinehr CPH, Bakos RM. Actinic keratoses: review of clinical, dermoscopic, and therapeutic aspects. *An Bras Dermatol.* 2019 Nov-Dec;94(6):637-657.
14. Calzavara-Pinton P, et al. Topical Pharmacotherapy for Actinic Keratoses in Older Adults. *Drugs Aging.* 2022 Feb;39(2):143-152.
15. Farmadati. Accesso: giugno 2023.
16. Ministero della Salute. Nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale (Decreto del Ministero della Salute 18 ottobre 2012). Disponibile al link: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=v. Ultimo accesso: 24 giugno 2018.
17. Ministero della salute. Tariffe delle prestazioni ambulatoriali. Supplemento n. 8, Gazzetta Ufficiale n. 23, 2013. Allegato. Disponibile al link: <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderPdf.spring?seriegu=SG&datagu=28/01/2013&redaz=13A00528&artp=3&art=1&subart=1&subart1=10&vers=1&prog=001>
18. Garattini L, et al. Durata e costo delle visite in medicina generale: il progetto DYSCO. *Farmeconomia e percorsi terapeutici.* 2003;4(2):109-114.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it