

VALUTAZIONE DELL'IMPATTO
CLINICO, ECONOMICO
ETICO ED ORGANIZZATIVO
DELL'INTRODUZIONE DI UNA
NUOVA TECNOLOGIA SANITARIA,
INGENOLO MEBUTATO,
NEL TRATTAMENTO DELLA
CHERATOSI ATTINICA IN ITALIA

AUTHORS' AFFILIATIONS

**Walter Ricciardi, Flavia Kheiraoui, Chiara de Waure, Andrea Poscia, Gianluigi Quaranta, Chiara Cadeddu,
Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero, Emanuela Lovato, Agostino Mancuso, Maria Luisa Di Pietro**

Per il Centro di ricerca in Valutazione delle tecnologie sanitarie,
Istituto di Sanità Pubblica Università Cattolica del Sacro Cuore Roma

Sergio Di Matteo, Giacomo Bruno

Per SAVE Studi

ADVISORY BOARD

Prof.ssa Ketty Peris

Direttore dell'U.O. Semplice di Dermatologia Generale e Oncologia
Università degli Studi di L'Aquila, P.O. San Salvatore

Prof. Andrea Peserico

Responsabile di Reparto della Clinica Dermatologica dell'Università di Padova
e Presidente SIDEMAST

Prof. Giorgio Colombo

Professore a contratto di Organizzazione Aziendale
Dipartimento di Scienze del Farmaco dell'Università di Pavia



QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 9

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Indice

	INTRODUZIONE	
	VALUTAZIONE DELL'IMPATTO CLINICO, ECONOMICO, ETICO ED ORGANIZZATIVO DELL'INTRODUZIONE DI INGENOLO MEBUTATO (PICATO®), NEL TRATTAMENTO DELLA CHERATOSI ATTINICA IN ITALIA	
	<i>Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi</i>	1
1	CAPITOLO 1	
	EPIDEMIOLOGIA E STANDARD DI CURA ATTUALE DELLA CHERATOSI ATTINICA	
	<i>Chiara de Waure, Andrea Poscia, Gianluigi Quaranta, Walter Ricciardi</i>	3
2	CAPITOLO 2	
	INGENOLO MEBUTATO NEL TRATTAMENTO DELLA CHERATOSI ATTINICA	
	<i>Chiara Cadeddu, Andrea Peserico, Ketty Peris, Walter Ricciardi</i>	15
3	CAPITOLO 3	
	VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA DI INGENOLO MEBUTATO NEL TRATTAMENTO DELLA CHERATOSI ATTINICA NELLA PROSPETTIVA DEL SERVIZIO SANITARIO ITALIANO	
	<i>Giorgio L. Colombo, Sergio Di Matteo, Giacomo Bruno, Ketty Peris</i>	37
4	CAPITOLO 4	
	ANALISI DELLE CONSEGUENZE ORGANIZZATIVE DELL'INTRODUZIONE DI INGENOLO MEBUTATO NELLO SPECIFICO CONTESTO DI CURA ITALIANO	
	<i>Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero, Emanuela Lovato, Chiara Cadeddu, Agostino Mancuso, Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi</i>	45
5	CAPITOLO 5	
	ANALISI ETICA IN UN PROCESSO DI HTA DI INGENOLO MEBUTATO	
	<i>Maria Luisa Di Pietro</i>	57
6	CAPITOLO 6	
	ELEMENTI CHIAVE PER IL DECISORE	
	<i>Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi</i>	62



QIIPH - 2013, VOLUME 2, NUMBER 9

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Valutazione dell'impatto clinico, economico, etico ed organizzativo dell'introduzione di Ingenolo Mebutato (Picato®), nel trattamento della cheratosi attinica in Italia

Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi

La Cheratosi Attinica (AK) rappresenta la più comune neoplasia cutanea in stadio iniziale ed è classificata come carcinoma squamocellulare in situ. Le lesioni sono generalmente conseguenza di un'esposizione prolungata alla luce del sole [1], ai raggi UV da fonti artificiali o ai raggi X, in presenza di predisposizione genetica e di particolari fototipi cutanei [2] e possono progredire nella forma invasiva del carcinoma squamocellulare. Poiché non è possibile prevedere il rischio di progressione a scc invasivo, bisogna intervenire sia in senso terapeutico, trattando tutta l'area interessata [3], sia in senso preventivo, riducendo i fattori di rischio [4]. Per il trattamento della AK esistono strategie dirette alla lesione e altre al campo di cancerizzazione che si avvalgono di farmaci topici o terapia fotodinamica (PDT) e peeling chimico.

Ingenolo mebutato (Picato®), classificato come chemioterapico topico, è un derivato estratto dalla pianta *Euphorbia peplus* (*E. peplus*), il cui principio attivo è un estere diterpenico idrofobico, ingenolo 3-angelato, che agisce inducendo morte cellulare diretta e risposta immunitaria; agisce sul piano clinico con una rapida e mirata eliminazione di cellule displastiche, a seguito di una breve esposizione (due/tre giorni) [5]. Il gel a base di ingenolo mebutato è stato recentemente approvato per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica negli adulti. Per documentare in maniera esaustiva e completa gli aspetti peculiari della tecnologia -Picato®- e il contesto attuale della AK in Italia è stata condotta una valutazione di Health Technology Assessment (HTA).

L'HTA, sviluppato a supporto delle decisioni relative all'allocazione delle risorse economiche in risposta alla grande diffusione di tecnologie sanitarie, si occupa di valutare gli aspetti medici, economici, organizzativi, etici e sociali dell'introduzione, implementazione o dismissione di tecnologie o interventi sanitari, analizzando tutti gli aspetti che possono essere influenzati dalla tecnologia in studio, ma anche tutti quelli che possono influenzarne l'impiego e i relativi risultati [6-8].

Un aspetto innovativo dell'approccio dell'HTA è rappresentato dall'utilizzo di metodi e competenze multidisciplinari e multiprofessionali, in linea con quanto riportato nella Carta di Trento [9], che consentono l'analisi e la valutazione critica di tutte le aree sulle quali l'introduzione di una nuova tecnologia sanitaria può impattare [10].

OBIETTIVO

L'obiettivo di questo progetto è stato quello di realizzare un rapporto di Ricerca per documentare il valore di Picato® attraverso una descrizione dettagliata dello scenario italiano in cui la nuova tecnologia si inserisce in termini epidemiologici e di standard di cura attuale della patologia, delle caratteristiche del prodotto e delle evidenze cliniche comparative rispetto alle principali alternative terapeutiche e dell'impatto economico, organizzativo ed etico nel mercato italiano di riferimento a seguito della sua introduzione.

METODOLOGIA

Il Report è stato realizzato da un gruppo di lavoro misto, costituito dal Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie dell'Istituto di Sanità Pubblica dell'Università Cattolica di Roma e dall'Università di Pavia per gli aspetti farmacoeconomici, con il contributo scientifico dell'Università di L'Aquila e della Clinica Dermatologica dell'Ospedale di Padova.

Il Report è stato strutturato nei seguenti capitoli:

Capitolo 1: Epidemiologia e standard di cura attuale della cheratosi attinica.

Capitolo 2: Ingenolo mebutato nel trattamento della cheratosi attinica.

Capitolo 3: Valutazione farmacoeconomica di Ingenolo mebutato nel trattamento della cheratosi attinica nella prospettiva del Servizio Sanitario Italiano

Capitolo 4: Analisi delle conseguenze organizzative dell'introduzione di Ingenolo mebutato nello specifico contesto di cura italiano

Capitolo 5: Analisi etica in un processo di HTA di Ingenolo mebutato.

Le valutazioni condotte e i loro risultati preliminari sono stati condivisi con un External Advisory Board costituito da esperti come la Prof.ssa Ketty Peris, direttore dell'U.O Semplice di Dermatologia Molecolare dell'Università degli Studi di L'Aquila e membro del Comitato Italiano per l'Euromelanoma Group e il Prof. Andrea Peserico responsabile del Reparto della Clinica Dermatologica dell'Ospedale di Padova e Presidente SIDEMAST, il cui coinvolgimento ha consentito la discussione allargata di ulteriori evidenze ed eventuali criticità del progetto.

Bibliografia

- [1] Marks R. Solar keratoses. *Br J Dermatol* 1990; 122(suppl) 35: 49-60
- [2] Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000; 42:4-7
- [3] 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
- [4] Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *NEJM* 1993; 329:1147-1151
- [5] Siller G, Gebauer K, Welburn P, et al. PEP005 (ingenol mebutate) gel, an 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
- [6] Jonsson E, Banta HD. Management of health technologies: an international view. *BMJ* 1999;319:1293—
- [7] Busse R, Orvain J, Velasco M et al. Best practice inundertaking and reporting health technology assessment. *Int J Technol Assess Healthcare* 2002;18(2): 361-422. Disponibile online da: http://www.inahta.org/upload/HTA_resources/AboutHTA_Best_Practice_in_Undertaking_and_Reporting_HTAs.pdf. [Ultimo accesso: luglio 2013—
- [8] Battista RN. Towards a paradigm for technology assessment. In: Peckham M, Smith R, Eds. *The scientific basis of health services*. London: BMJ Publishing Group,1996
- [9] Carta di Trento. Disponibile on-line: <http://www.sihta.it/carta-di-trento>
- [10] Ham C, Hunter Dj, Robinson R. Evidence BAsed policymaking. *BMJ.* 1995;310(6972):71-2



Epidemiologia e standard di cura attuale della cheratosi attinica

Chiara de Waure, Andrea Poscia, Gianluigi Quaranta, Walter Ricciardi

DEFINIZIONE E INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA

La Cheratosi Attinica (actinic keratosis, AK) è una lesione cutanea di origine epiteliale che insorge comunemente in persone di carnagione chiara e di età avanzata; tale patologia è la conseguenza dell'esposizione cumulativa ai raggi ultravioletti (UV). Essa **può essere considerata come displasia intraepiteliale cheratinocitaria** (e, pertanto, come lesione cutanea precancerosa) **o come carcinoma a cellule squamose in situ** (e, quindi, come lesione cancerosa maligna) [1-2]. Secondo i più attuali orientamenti la AK rappresenta **la fase iniziale del carcinoma squamocellulare (squamocellular carcinoma, SCC)** [3-6].

La AK si manifesta in sedi corporee esposte al sole sotto forma di chiazze o placche squamose di colore variabile dal rosa al rosso al rosso-marrone, spesso circoscritte e con diametro variabile da pochi mm a numerosi cm. I pazienti possono presentare una lesione unica e ben definita oppure lesioni multiple meno definite che coprono una vasta area cutanea. Diversi tipi di lesioni possono ritrovarsi associate. La maggior parte delle lesioni sono asintomatiche, ma alcune sono causa di prurito o di una sensazione di bruciore [7-8].

Le lesioni impiegano anni per svilupparsi e, di solito, si verificano in persone anziane, presentandosi più comunemente negli uomini che nelle donne [7].

La AK è considerata la manifestazione clinica iniziale di un continuum di malattia a carico della cute danneggiata dal sole che può progredire in un SCC invasivo. Infatti, l'analisi istopatologica dimostra che le cellule intraepidermiche della AK esibiscono caratteristiche osservate nel carcinoma invasivo, quali cheratinociti atipici, pleiomorfismo nucleare e alterazioni nella maturazione dei

cheratinociti [9-11]. I dati suggeriscono che **la maggior parte dei SCC originano dalla AK**; peraltro, una AK concomitante o addirittura contigua è stata segnalata molto spesso, con una frequenza che varia dal 65% al 97%, negli individui con SCC [12-15].

Un ulteriore studio, condotto analizzando i dati di un trial clinico randomizzato relativo all'uso di tretinoina topica per la prevenzione dei carcinomi cheratinocitari del viso e delle orecchie nei pazienti con diagnosi di 2 o più carcinomi cheratinocitari nei 5 anni precedenti ha rilevato che **circa il 65% di tutti i SCC primari** e il 36% di tutti i carcinomi a cellule basali primari diagnosticati nell'arco di 6 anni **erano originati da precedenti lesioni di AK** [12]. Tale osservazione indica che la AK è anche un indicatore di aumentato rischio per carcinoma a cellule basali.

Recentemente è stato anche proposto di ridefinire la AK una "neoplasia intraepiteliale cheratinocitaria" con tre livelli di evoluzione: al primo livello (grado I) le lesioni sono solo palpabili, al secondo (grado II) appaiono moderatamente ispessite, mentre al terzo (grado III) si presentano spesse ed ipercheratosiche [3,16].

La AK rappresenta, quindi, un rischio per la salute dei soggetti, in quanto fase iniziale del SCC, un tumore invasivo e con potenziale metastatico per la cui insorgenza l'esposizione ai raggi UV, oltre che a radiazioni ionizzanti, all'arsenico o ad altre sostanze chimiche industriali, rappresentano importanti fattori di rischio [3, 6, 17, 18] e la cui sopravvivenza a 5 anni per i pazienti con metastasi è del 25-50% [19].

EZIOPATOGENESI E FATTORI DI RISCHIO

L'esposizione cumulativa ai raggi UV è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo

della AK ed è per questo che, tipicamente, la patologia si localizza in sedi anatomiche esposte al sole come il viso, il cuoio capelluto calvo e il dorso della mano, soprattutto negli individui di carnagione chiara e di età avanzata [20].

La AK è principalmente causata dalle radiazioni non ionizzanti, specialmente dai raggi UV. Mentre lo stress ossidativo indotto dai raggi UV di tipo A (UV-A - 320-400 nm) induce caratteristiche mutazioni del DNA, lo spettro dei raggi UV di tipo B (UV-B - 290-320 nm) esita direttamente nella formazione di dimeri di timina e nella transizione di basi da C a T o da CC a TT nel DNA e nell'RNA; in assenza di appropriati meccanismi di riparazione, tutte queste mutazioni rappresentano l'inizio delle alterazioni a livello dei cheratinociti, con possibilità di progressione verso la AK [21].

Altri fattori di rischio per la AK includono il fototipo cutaneo, fattori genetici, una storia di esposizione all'arsenico e l'immunosoppressione cronica [22]; con riferimento a quest'ultima, particolare attenzione deve essere rivolta ai pazienti sottoposti a trapianto d'organo per i quali esistono in letteratura diversi lavori che ne evidenziano il rischio fortemente aumentato, tanto di insorgenza, quanto di evoluzione nelle forme maligne invasive. Diversi lavori hanno indagato i principali fattori di rischio collegati alla AK nei Paesi europei: Hensen et al. hanno evidenziato, attraverso uno studio con 331 casi e 338 controlli, che i principali fattori di rischio sono l'età (Odds Ratio, OR 1,11; IC95% 1,08-1,14), il genere maschile (OR 3,92; IC95% 2,42-6,36), la storia di precedenti tumori della pelle (OR 6,47; IC95% 3,21-13,03), un fototipo chiaro (OR 2,5; IC95% 1,53-4,06) e l'esposizione occupazionale al sole (OR 1,72; IC95% 1,01-2,92), oltre che l'esposizione solare ricreazionale, lo scarso utilizzo di creme solari, pregresse ustioni solari prima dei 20 anni e una storia familiare di tumori della pelle [23]. Il lavoro di Traianou et al. ha invece evidenziato il ruolo del colore dei capelli e degli occhi, oltre che del fototipo e dell'esposizione a farmaci [24].

CLASSIFICAZIONE DELLA AK

La AK può essere distinta in diverse forme, sulla base di 2 classificazioni, **clinica ed istologica**. Dal punto di vista clinico, la AK viene abitualmente differenziata in: ipertrofica,

proliferativa, pigmentata, lichenoidale e cheilite attinica [22, 25].

Dal punto di vista istologico, invece, la AK viene tradizionalmente distinta nelle seguenti varianti [3-4]:

1. forma iperplastica (ipertrofica o verrucosa);
2. atrofica;
3. bowenoide;
4. acantolitica;
5. lichenoidale;
6. epidermolitica;
7. pigmentata;
8. acantoma a grandi cellule.

Le caratteristiche istopatologiche delle lesioni sono riportate nella tabella 1.

DIAGNOSI DI AK

La diagnosi di AK si basa sugli aspetti clinici tipici. La conferma istologica è necessaria quando esistano dubbi o quando vengano prese in considerazione forme particolari di trattamento. Una biopsia che comprenda il derma è richiesta se è necessario escludere un interessamento più profondo [22].

Dal punto di vista clinico, la AK è diagnosticata in presenza di papule ipercheratosiche squamose o placche su superfici esposte al sole come il viso, il cuoio capelluto calvo, il dorso della mano e l'avambraccio. Quando, clinicamente, vi è il sospetto di un SCC, l'esame istopatologico di un campione ottenuto tramite biopsia è necessario al fine di escludere il quesito clinico [9-10].

La dermoscopia può essere utile nella diagnosi differenziale della AK pigmentata rispetto alla lentigo maligna-melanoma e al carcinoma a cellule basali superficiale o pigmentato. Altre tecniche, compresa la microscopia confocale a scansione laser, sono state utilizzate in studi clinici [26].

La AK si può comunque presentare in vario modo: lesioni cutanee ruvide e secche (singole o multiple), macule grigie, rosate o eritematose, papule o placche in aree cronicamente esposte al sole, limitate ad una specifica area o diffuse. Inizialmente possono essere piatte e squamose in superficie per diventare lievemente in rilievo, più consistenti e di aspetto simile ad una verruca o ruvide, ad aspetto di carta vetrata. Si possono sviluppare anche formazioni a forma di cilindro o di cono duro (corno cutaneo), irregolare, di colorito giallastro o giallo-brunastro.

TABELLA 1

CARATTERISTICHE ISTOPATOLOGICHE DELLE LESIONI DELLA AK [22]	
LESIONI PRECOCI	<ul style="list-style-type: none"> • Cheratinociti focalmente atipici (grandi nuclei pleomorfi, nuclei ipercromatici) nello strato basale dell'epidermide • Affollamento dei nuclei • Alternanza di orto- e para-cheratosi • Elastosi attinica
LESIONI COMPLETAMENTE SVILUPPATE	<ul style="list-style-type: none"> • Iperplasia (o talvolta atrofia) dell'epidermide • Creste disposte in colonne • Alternanza di orto- e para-cheratosi • Cellule neoplastiche con acrosiringia e acrotrichia • Cheratinociti epidermici atipici coinvolgono principalmente la metà inferiore dell'epidermide, talvolta con coinvolgimento focale dell'intero spessore dell'epidermide • Cheratinociti atipici che si estendono lungo epiteli annessiali • Cellule discheratosiche e figure mitotiche • Elastosi attinica • Infiltrato linfocitario di entità variabile

Generalmente le cheratosi sono asintomatiche ma alcune causano prurito e bruciore. **La AK è un importante indicatore del danno epidermico causato dalla foto-esposizione cronica e può aiutare a identificare una popolazione a rischio di sviluppare un SCC sia da una AK preesistente che dalla cute circostante [3, 27]. È impossibile predire quale lesione progredirà verso un SCC, pertanto il trattamento non deve essere procrastinato [3].**

Dal punto di vista istologico, la AK è caratterizzata da paracheratosi, con scomparsa del sottostante strato granuloso e variabile ispessimento epidermico con formazione di creste irregolari. Più raramente l'epidermide è assottigliata. In tutti i casi c'è una perdita della normale disposizione in strati delle cellule che compongono l'epidermide con colonizzazione degli strati più profondi da parte di cellule squamose neoplastiche. Queste hanno taglia voluminosa, nuclei irregolari, spesso con nucleolo prominente. Frequenti sono le mitosi. Alcune di queste cellule mostrano segni di discheratosi, con citoplasma intensamente eosinofilo e omogeneo. Anche le cellule dello strato spinoso sono dismorfiche, talora discheratosiche, con nucleo vescicoloso, nucleolato, ma generalmente non ipercromatico. Caratteristico della AK è l'alternarsi di atrofia e iperplasia dello strato spinoso. Le cellule squamose neoplastiche possono rimanere limitate agli strati più profondi dell'epidermide, oppure possono occupare e sostituire l'intero corpo malpighiano. Ai lati della lesione l'epidermide non mostra la presenza di

creste interpapillari ed è spesso sede di lentiggini solari e di quadri di iperplasia melanocitaria, talora con caratteri di atipia. Il derma sottostante la lesione è costantemente sede di flogosi cronica a ricca componente plasmacellulare e localizzazione perivascolare. Molto intensi sono di regola i fenomeni di elastosi solare. **In qualunque momento della sua storia naturale la neoplasia può superare la membrana basale ed evolvere in un SCC invasivo [3].** Sono stati proposti diversi schemi di classificazione per la suddivisione in categorie delle AK, in qualità di guida alla diagnosi e al trattamento. Uno dei sistemi di classificazione, proposto da Cockerell [9], prevede tre gradi di AK e si basa sulla manifestazione clinica ed istologica della patologia:

Grado I

- *Clinica:* macchie o chiazze rosa, leggermente ruvide, non ipercheratosiche in ambito di cute foto-danneggiata
- *Istologia:* atipia dei cheratinociti localizzati nel terzo inferiore dell'epidermide

Grado II

- *Clinica:* papule rosa-rosse con superficie rugosa ed ipercheratosica su cute foto-danneggiata
- *Istologia:* atipia localizzata ai cheratinociti di almeno i due terzi inferiori dell'epidermide; ipercheratosi localizzata

Grado III

- *Clinica:* placche rosse, dure ed esfolianti su

cute fortemente foto-danneggiata. Lesioni a volte pigmentate (di colorito marrone)

- *Istologia*: proliferazione diffusa di cheratinociti atipici che coinvolge tutto lo spessore dell'epidermide. Alcune atipie possono coinvolgere le strutture annessiali (come i follicoli piliferi, le ghiandole sudoripare e quelle sebacee).

La AK può quindi presentarsi come lesione singola o, più frequentemente, come lesioni multiple su cute foto-danneggiata, con diffuse alterazioni neoplastiche dei cheratinociti nell'ambito di un contesto noto come campo di cancerizzazione. Questo concetto fu sviluppato per la prima volta da Slaughter nel 1953 per spiegare sia lo sviluppo di neoplasie primitive multiple in un'area di cellule geneticamente alterate sia l'elevato tasso di recidive locali dopo terapia. Il campo di cancerizzazione è stato descritto in diversi distretti, come la regione testa/collo, i polmoni, la vulva, l'esofago, la cervice uterina, le mammelle, il colon, la vescica e la cute [3].

Il termine è utilizzato per indicare vaste aree di lesioni precancerose dove cellule geneticamente alterate, ma istologicamente senza atipie, precedono lo sviluppo di una neoplasia e si affiancano a cellule maligne già presenti [28].

All'interno di un campo di cancerizzazione non è possibile prevedere quale lesione progredirà nella forma invasiva né in quali tempi [22, 29], quindi il trattamento non deve essere limitato alle singole lesioni, ma deve essere esteso a tutto il campo nel quale si sono sviluppate [3] per prevenire l'invasione della membrana basale, le metastasi e abbattere quindi la mortalità [30].

Viene riportato, a seguire, l'algoritmo diagnostico in relazione al rischio di progressione della AK in SCC (Figura 1).

EPIDEMIOLOGIA E BURDEN DELLA AK NEL MONDO ED IN EUROPA

La AK rappresenta la più comune lesione neoplastica cutanea in stadio iniziale e la sua prevalenza è variabile, in particolare nella popolazione di razza bianca [31]. Globalmente la prevalenza della AK oscilla tra l'11% e il 25% della popolazione generale, con picchi in paesi come l'Australia, dove popolazioni di carnagione molto chiara vivono in latitudini ad elevata incidenza

solare [32] e prevalenze molto basse, comprese tra 0,2% e 0,7%, in Giappone [33-35]. Tali dati dimostrano come **l'incidenza della patologia sia strettamente collegata alla combinazione fototipo cutaneo/latitudine.**

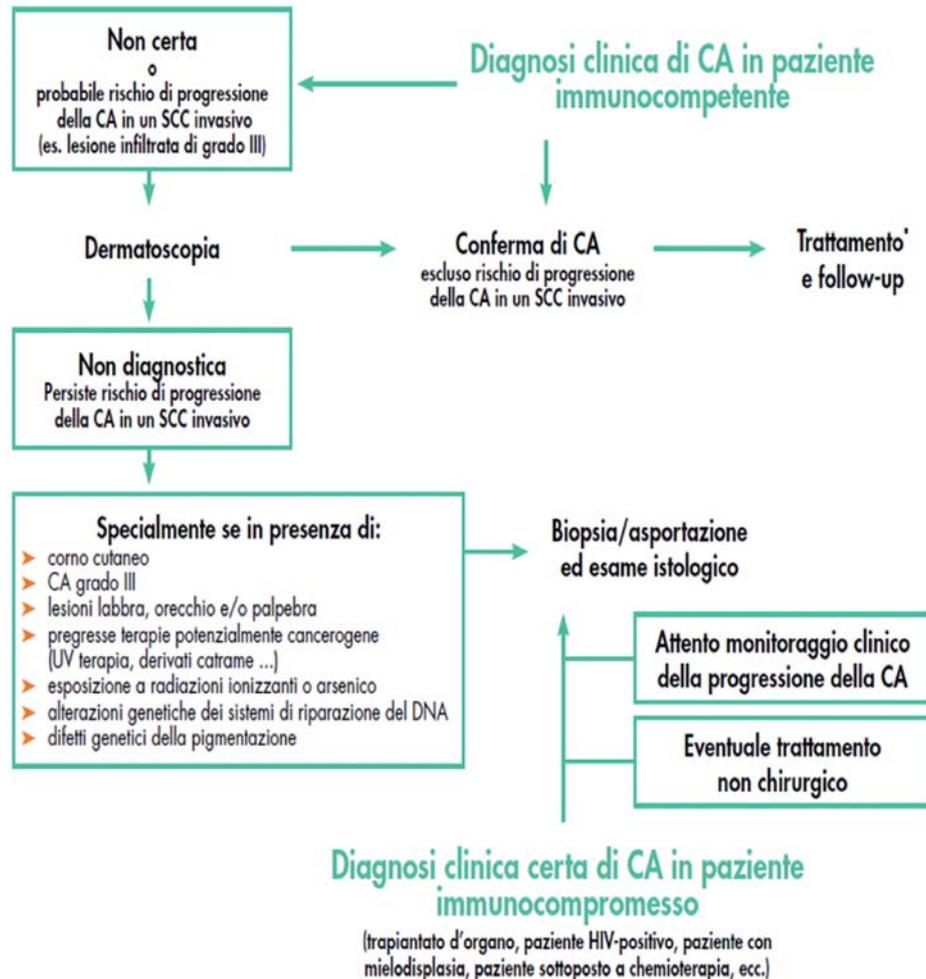
La AK può andare incontro a risoluzione spontanea o progredire in un SCC invasivo. Una revisione del 2000 di Glogau considerava il rischio di progressione da singola lesione a SCC del 10% in media [36]. Dati simili (**progressione annua di ogni singola lesione verso SCC compresa tra 0,025% e il 20%**) erano già stati riportati anche nel lavoro di Callen et al. [37]. Più recentemente, la revisione di Rossi et al. reputa che approssimativamente il 10% (6-16%) dei pazienti con AK svilupperà nel corso della vita un SCC invasivo (40% nel caso dei soggetti immunocompromessi) [4, 38-39]. **Il rischio di progressione aumenta inoltre con il numero di lesioni e, come già descritto, la maggior parte dei pazienti ne presenta diverse mostrando quindi un rischio aumentato di SCC [12, 40].** In uno studio australiano condotto su 197 individui è stata riscontrata almeno una lesione di AK nel 43% dei casi mentre nel 18% ne sono state riscontrate più di 10 [20]. In questo caso il rischio relativo di sviluppare un SCC invasivo aumenta: l'eccesso di rischio va dall'1%, con un numero di lesioni inferiore o uguale a 5, fino al 20% in presenza di più di 20 lesioni [41].

Tuttavia, la progressione è fortemente influenzata da alcuni fattori di rischio, come l'età, il genere, l'area geografica (elevata altitudine e bassa latitudine) e le attività lavorative o ricreative all'aria aperta che incidono sulla dose cumulativa di raggi UV e sulla probabilità di scottature solari (particolarmente importanti dal punto di vista eziopatogenetico se occorre in età giovanile) [42].

Inoltre, il livello di sensibilità ai raggi solari gioca un importante ruolo nell'insorgenza della patologia, considerando che la pelle chiara oppure la presenza di alterazioni genetiche dei sistemi di riparazione del DNA, di difetti genetici della pigmentazione o di condizioni di immunodeficienza acquisita, comportano un aumentato rischio di insorgenza di AK e successivo sviluppo di sequele. Uno studio australiano ha stimato che il rischio relativo per gli individui con la pelle chiara era di circa 14 volte più alto rispetto a quelli con la pelle olivastria (mentre il rischio relativo scendeva a 6,5 considerando soggetti con una

FIGURA 1

ALGORITMO DIAGNOSTICO IN RELAZIONE AL RISCHIO DI PROGRESSIONE DELLA AK IN SCC INVASIVO [3]



* Prima del trattamento può essere utile, soprattutto nel paziente immunocompromesso, valutare, se possibile, la presenza del campo di cancerizzazione al fine di selezionare la migliore alternativa terapeutica.

pigmentatura della pelle intermedia) [20].

Passando a focalizzare l'attenzione sull'Europa, uno studio condotto recentemente in Germania, sottolineando **la scarsa presenza di studi europei sulla prevalenza e il management della AK**, riporta un tasso di prevalenza standardizzato per età e genere compreso tra l'1,8% (basandosi su dati del Sistema Sanitario tedesco del 2008) e il 2,7% (basandosi su un campione di 90.800 lavoratori). Dai dati del Sistema Sanitario tedesco, riportati nello stesso lavoro, i valori specifici per età risultano generalmente inferiori (sotto 1,5% fino ai 60 anni e 8,2% nel gruppo 80-89 anni); gli Autori concludono che il numero di lesioni documentate dai

dermatologi sia stimabile intorno a 1,7 milioni, in crescita negli ultimi 10 anni [43].

EPIDEMIOLOGIA E BURDEN DELLA AK IN ITALIA

L'**epidemiologia della AK in Italia** è stata analizzata per la produzione delle linee guida nazionali per il trattamento [3, 44]. Uno studio condotto nel nostro Paese nel periodo 2003-2004 e pubblicato nel 2006 ha stimato, su un campione di 12.483 persone con età superiore ai 45 anni di entrambi i generi, tassi di prevalenza nettamente inferiori rispetto a quelli riportati nella letteratura internazionale. In particolare, i

soggetti intervistati hanno dichiarato una storia di AK nello 0,3% (40 soggetti, dei quali 26, ossia il 65%, sono stati riconosciuti effettivamente affetti) mentre, basandosi sul giudizio degli intervistatori, la prevalenza puntuale della malattia è risultata dell'1,4% (IC95% 1,2-1,8%), con il 42% dei soggetti inconsapevoli della loro condizione. **La prevalenza**, più alta tra gli uomini (1,5%) che tra le donne (1,4%), è **risultata aumentare con l'età** (dallo 0,6% per i soggetti tra 45 e 54 anni al 3,0% per i soggetti ≥ 75 anni) e **al variare del fenotipo** (3,2% per i soggetti con capelli rossi o biondi) (Figura 2) [45].

Nei pazienti con AK le lesioni sono risultate generalmente multiple (numero medio 10,5, mediano 4) e gli autori hanno dimostrato una significativa associazione tra storia di tumore cutaneo non-melanoma e presenza di AK (OR aggiustato per età e genere 4,5; IC95%: 1,8-11,0) [45].

Un altro studio, pubblicato precedentemente, ha riguardato 190 soggetti adulti inseriti in un programma di prevenzione dei tumori e ha riportato una prevalenza del 3,6% [46], confermando la **bassa prevalenza della patologia in Italia**.

MANAGEMENT DELLA AK NEL CONTESTO DI CURA ATTUALE

La ricerca della letteratura effettuata su PubMed ha esitato diversi documenti di

consenso circa il trattamento della AK. Innanzi tutto vanno distinti **due tipi di approcci** [47]:

- **diretti al trattamento della lesione (lesion-directed);**
- **diretti al trattamento del campo di cancerizzazione (field-directed).**

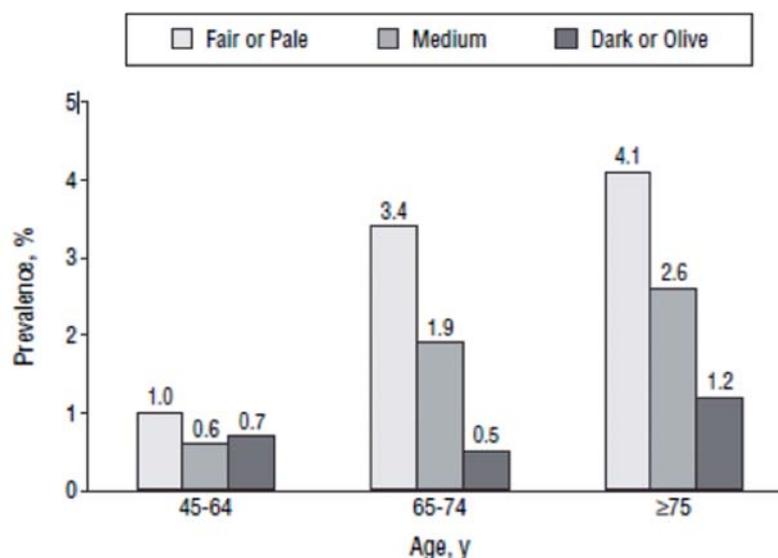
Il primo approccio è adottabile in caso di lesioni isolate e, comunque, in presenza di un numero contenuto di lesioni. **Ai fini del trattamento delle singole lesioni viene generalmente impiegata la crioterapia, l'escissione chirurgica o il curettage;** quest'ultimo è maggiormente indicato per le lesioni più estese e ipertrofiche.

Il secondo approccio è più utile in caso di lesioni multiple ed è funzionale a combattere il processo di cancerogenesi che interessa le aree peri-lesionali. In virtù di tale caratteristica, esso si prospetta come l'approccio ottimale **anche in caso di lesioni singole**, includendo sia tecniche ablativo sia trattamenti farmacologici topici che consentono di indurre la morte delle cellule neoplastiche. **L'obiettivo della terapia è eradicare le lesioni clinicamente evidenti, quelle sub-cliniche e i piccoli foci o cloni trasformati, prevenire l'evoluzione verso il SCC invasivo, determinare la remissione e aumentare l'intervallo tra le sessioni di trattamento** [3].

Per quanto riguarda le linee di indirizzo circa la terapia della AK si riportano di seguito

FIGURA 2

PREVALENZA DELLA AK IN ITALIA, DISAGGREGATA PER ETÀ E FENOTIPO [45]



le risultanze delle linee guida stilate su richiesta della **British Association of Dermatologists Therapy Guidelines** a partire dal consensus meeting del British Photobiology Group [48], il documento della **Consensus Conference della Skin Academy** [28] e le **linee guida italiane pubblicate da Rossi et al.** [3, 44].

Linee guida internazionali

Il documento stilato su richiesta della British Association of Dermatologists Therapy Guidelines [48] riporta innanzi tutto che la scelta del trattamento deve avvenire in funzione delle caratteristiche della malattia in termini di numero e tipologia delle lesioni, della localizzazione e delle caratteristiche del paziente. In tali raccomandazioni, il 5-fluorouracile in crema, usato quotidianamente per un periodo da 6 settimane a 12 mesi, viene considerato efficace per la risoluzione della maggior parte delle lesioni. Il farmaco, tuttavia, non è commercializzato in Italia.

Anche la consensus europea [28] sottolinea come nella scelta del trattamento vadano considerati:

- fattori legati alla malattia: durata, numero di lesioni, storia naturale delle lesioni, localizzazione ed estensione della malattia;
- caratteristiche del paziente, quali età, comorbidità e immunosoppressione, storia personale di precedenti lesioni cutanee di tipo canceroso, eventuali precedenti terapie per la AK, preferenze personali;
- le preferenze dei professionisti sanitari.

Le alternative terapeutiche disponibili per gestire la AK vengono sintetizzate nella tabella 2 che restituisce una visione dei diversi trattamenti diretti alla lesione e al campo di cancerizzazione.

Con riferimento alle indicazioni specifiche fornite nel documento, si distinguono raccomandazioni per:

- lesioni a diagnosi incerta, in cui la presenza di un SCC invasivo sia fortemente sospetta: l'escissione chirurgica e il curettage sembrano essere di elezione. Tali alternative sembrano anche di elezione nelle lesioni localizzate alle labbra, all'orecchio e alla rima palpebrale in virtù dell'alto

rischio di metastatizzazione dei SCC a carico di queste sedi [49-50].

- lesioni con localizzazioni difficili da trattare (parte inferiore delle gambe, dorso delle mani): in tali situazioni, qualora sia impossibile la rimozione con crioterapia o chirurgica, sono consigliate le terapie topiche.
- lesioni contenute in numero a carico di soggetti immunocompromessi (trapiantati, soggetti HIV positivi o con mielodisplasia, in trattamento chemioterapico o esposti a radiazioni ionizzanti o a prodotti a base di arsenico): in questi casi il trattamento di elezione è rappresentato dall'escissione chirurgica.
- lesioni multiple in soggetti immunocompromessi: in tale situazione viene consigliata la combinazione di un trattamento ablativo e di uno topico.

Emerge comunque come l'approccio al campo di cancerizzazione sia da preferire.

Linee guida nazionali

Anche le linee guida italiane [3, 44] sono in accordo con i documenti fin qui descritti riportando due approcci, uno dei quali diretto al trattamento della lesione e preferibile in caso di lesione singola, e uno al campo di cancerizzazione, indicato in caso di lesioni multiple. Con riferimento alle raccomandazioni operative, si riportano nelle tabelle 3 e 4 le alternative terapeutiche consigliate.

Anche nel caso di lesioni multiple, se nel follow up si sviluppano recidive, sono consigliati i retinoidi orali, l'asportazione chirurgica o i peeling chimici. I capitoli dedicati all'analisi dell'efficacia dei trattamenti (Capitolo 2) e agli aspetti organizzativi della gestione del paziente con AK (Capitolo 4) descriveranno in dettaglio gli aspetti clinici e di management relativi agli approcci terapeutici correntemente impiegati in Italia e che figurano, pertanto, come potenziali competitor della tecnologia - Ingenolo Mebutato - oggetto di tale studio.

CONCLUSIONI

- La cheratosi attinica (AK) rappresenta la più comune lesione neoplastica

TABELLA 2

ALTERNATIVE TERAPEUTICHE DISPONIBILI PER LA CA [3, 28, 44]		
TRATTAMENTO	MODALITÀ DI AZIONE	COMPLICANZE
DIRETTO ALLA LESIONE		
Crioterapia	Lisi e separazione delle cellule epidermiche dal derma indotta attraverso l'applicazione di nitrogeno liquido (a -195,8 °C) per 3-60 secondi; quando la tecnica viene applicata su aree più estese si parla di crio-peeling	Dolore, eritema, edema, vescicolazione, formazione di cicatrici, ipo/iperpigmentazione
Terapia laser	Ablazione con laser Erbium-Yag e CO2 che utilizzano luce ad alta intensità	Dolore, infiammazione, anomalie della pigmentazione, formazione di cicatrici, guarigione tardiva, eritema post-infiammatorio
Curettage	Raschiamento superficiale della lesione mediante un lama curva (curetta)	Dolore, sanguinamento, formazione di cicatrici
Rimozione chirurgica	Ablazione chirurgica della lesione	Dolore, sanguinamento, formazione di cicatrici
DIRETTO AL CAMPO DI CANCERIZZAZIONE		
5-Fluorouracile*	Inibizione della sintesi del DNA	Dermatite, infezioni delle lesioni, prurito, dolore, ulcerazione, formazione di cicatrici
Peeling chimico	Distruzione caustica dello strato epidermico attraverso l'applicazione di acido tricloroacetico (in concentrazioni del 35-70%), α -idrossiacidi al 70% o fenolo all'88%, da soli o in associazione con la crioterapia o la terapia fotodinamica	Dolore, infiammazione, anomalie della pigmentazione, formazione di cicatrici
Retinoidi	Azione antiossidante e anti-tumorale	Fotosensibilità, eritema, erosioni, prurito, dolore
Diclofenac 3% e sodio ialuronato	Azione antinfiammatoria che si espleta grazie all'inibizione della COX 1 e alla riduzione della sintesi delle prostaglandine con effetto antiangiogenico e pro-apoptotico. Inoltre il prodotto agisce riducendo la proliferazione cellulare grazie all'attivazione del recettore per gli attivatori dei perossisomi gamma (PPAR-gamma)	Arrossamento cutaneo, prurito, bruciore, eruzioni cutanee, ipersensibilità alla luce, rash, eritema, dermatite, secchezza, parestesie
Terapia fotodinamica	Distruzione foto-termica/chimica che viene conseguita attraverso l'applicazione di una soluzione di metilaminolevulinato (ALA metilestere) al 16% sulla lesione con successiva esposizione, dopo 3 ore, a radiazioni luminose di lunghezza d'onda pari a 630 nm consentendo la successiva apoptosi cellulare	Dolore, fotosensibilità, eritema
Imiquimod 5%	Immunomodulatore che agisce sul Toll Like Receptor (TLR) 7 dei macrofagi, dei monociti e delle cellule dendritiche stimolando la sintesi e il rilascio di citochine da parte di monociti, macrofagi e cheratinociti epidermici	Irritazione, eritema, bruciore, ulcerazioni, erosioni, sintomi simil-influenzali, affaticamento, cefalea, mialgia

*Non presente in Italia

cutanea in stadio iniziale, tanto da essere classificata come **carcinoma squamocellulare (SCC) in situ**.

- **Le AK può, infatti, progredire in un SCC invasivo, con un tasso di progressione**

che può raggiungere valori fino al 20% all'anno.

- La AK interessa più comunemente i soggetti di carnagione chiara, di età avanzata e di genere maschile;

TABELLA 3

TRATTAMENTI INDICATI PER LA GESTIONE DI LESIONI SINGOLE [3, 44]		
TRATTAMENTO DIRETTO ALLA LESIONE		
Grado I/II	Crioterapia Terapia fotodinamica Diatermocoagulazione/radiofrequenza Terapia laser Curettaggio	In caso di intervento anche sul campo di cancerizzazione sono indicati diclofenac o la terapia fotodinamica. In caso di recidiva vengono consigliati i retinoidi orali, l'asportazione chirurgica o i peeling chimici
Grado III	Diatermocoagulazione/radiofrequenza Curettaggio + crioterapia Curettaggio più terapia fotodinamica Crioterapia Asportazione chirurgica Curettaggio Terapia laser	

TABELLA 4

TRATTAMENTI INDICATI PER LA GESTIONE DI LESIONI MULTIPLE [3, 44]		
TRATTAMENTO DIRETTO AL CAMPO DI CANCERIZZAZIONE		
Grado I/II	Lesioni pigmentate	Diclofenac Imiquimod Peeling chimico Crioterapia Laser terapia Diatermocoagulazione/radiofrequenza
	Lesioni non pigmentate	Terapia fotodinamica Diclofenac Imiquimod Peeling chimico Crioterapia Laser terapia
Grado III	Lesioni pigmentate	Retinoidi orali Radioterapia Diatermocoagulazione/radiofrequenza
	Lesioni non pigmentate	Curettaggio + terapia fotodinamica Unguento a base di acido salicilico + terapia fotodinamica Diclofenac + terapia fotodinamica Imiquimod Diclofenac Laser terapia Diatermocoagulazione/radiofrequenze

il principale fattore di rischio è rappresentato **dall'esposizione cumulativa ai raggi ultravioletti** e questo spiega perché le lesioni - che si possono presentare **singole o multiple** in forma di macule, papule o placche rosee-rosse o marroni-grigiastre, ruvide e secche - insorgono comunemente nelle **zone esposte al sole, come il**

viso, il cuoio capelluto calvo e il dorso della mano.

- In Italia, i dati disponibili permettono di stimare una prevalenza di circa **l'1,4% nei soggetti > 45 anni** (IC95% 1,2-1,8%), con un aumento nelle fasce di popolazione con età avanzata.
- Il trattamento della AK può essere diretto alla lesione o al campo di

cancerizzazione: quest'ultimo è universalmente condiviso come maggiormente appropriato in caso di lesioni multiple ma anche come approccio cautelativo in caso di lesioni singole.

- Il trattamento diretto alla lesione prevede la crioterapia, l'escissione chirurgica o, soprattutto in caso di lesioni estese e ipertrofiche, il curettage.
- **Il trattamento diretto al campo di cancerizzazione si avvale attualmente di farmaci topici come diclofenac sodico 3% in 2,5% di acido ialuronico e imiquimod 5% o, in alternativa, della terapia fotodinamica o del peeling chimico.**

- La scelta della terapia deve essere comunque eseguita con riferimento al numero e alle caratteristiche delle lesioni, così come alle peculiarità del paziente (età, comorbilità, storia personale di precedenti lesioni cutanee di tipo canceroso, eventuali precedenti terapie).
- Inoltre, nelle lesioni ad alto rischio di progressione, come quelle localizzate alle labbra, all'orecchio e alla rima palpebrale o a carico di soggetti immunocompromessi, l'escissione chirurgica e il curettage sembrano essere attualmente le terapie di elezione.

Bibliografia

- [1] Werner RN, Sammain A, Erdmann R, et al. The Natural History of Actinic Keratosis: A Systematic Review. *Br J Dermatol* 2013;169(3):502-18.
- [2] Heaphy MR, Ackerman AB. The nature of solar keratosis: a critical review in historical perspective. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:138-50.
- [3] Rossi R, Calzavara-Pinton PG, Giannetti A, et al. Cheratosi Attiniche. Linee Guida e Raccomandazioni della Società Italiana di Dermatologia medica, chirurgica, estetica e delle Malattie Sessualmente Trasmesse – SIDeMaST.
- [4] Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol* 2007;46:895-904.
- [5] Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Paquet P, et al. Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol* 2008;18:6-10.
- [6] Anadolu-Brasie R, Patel A.R, Patel SS, et al. Squamous cell carcinoma of the skin. In: Keyvan N, editor. *Skin cancer*. McGraw-Hill 2008.
- [7] McIntyre WJ, Downs MR, Bedwell SA. Treatment options for actinic keratoses. *Am Fam Physician* 2007;76(5):667-71.
- [8] Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol* 2003;139:66-70.
- [9] Cockerell CJ, Wharton JR. New histopathological classification of actinic keratosis (incipient intraepidermal squamous cell carcinoma). *J Drugs Dermatol* 2005;4(4):462-467.
- [10] Berman B, Bienstock L, Kuritzky L, et al. Actinic keratoses: sequelae and treatments. Recommendations from a consensus panel. *J Fam Pract* 2006;55(Suppl 5):1-8.
- [11] Schwartz RA. The actinic keratosis. A perspective and update. *Dermatol Surg* 1997;23(11):1009-1019.
- [12] Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, et al. Actinic keratoses: natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer* 2009;115(11):2523-2530.
- [13] Czarnecki D, Meehan CJ, Bruce F, et al. The majority of cutaneous squamous cell carcinomas arise in actinic keratoses. *J Cutan Med Surg* 2002;6(3):207-209.
- [14] Mittelbronn MA, Mullins DL, Ramos-Caro FA, et al. Frequency of pre-existing actinic keratosis in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Dermatol* 1998;37(9):677-681.
- [15] Hurwitz RM, Monger LE. Solar keratosis: an evolving squamous cell carcinoma. Benign or malignant? *Dermatol Surg* 1995;21(2):184.
- [16] Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007;156:8-12.
- [17] Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interven-

- tions. *Br J Dermatol* 2007;156:1-7.
- [18] Hacker SM, Flowers FP. Squamous cell carcinoma of the skin. Will heightened awareness of risk factors slow its increase?. *Postgrad Med* 1993;93(8):115-21.
- [19] Breuninger H, Bootz F, Hauschild A, et al. Short German guidelines: squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6 Suppl 1:S5-S8.
- [20] Frost CA, Green AC. Epidemiology of solar keratoses. *Br J Dermatol* 1994;131:455-64.
- [21] Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, et al. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor protection. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1996;1:136-42.
- [22] Stockfleth E, Kerl H. Guidelines for the management of actinic keratosis. *Eur J Dermatol* 2006;16(6):599-606.
- [23] Hensen P, Müller ML, Haschemi R, et al. Predisposing factors of actinic keratosis in a North-West German population. *Eur J Dermatol* 2009;19(4):345-54.
- [24] Traianou A, Ulrich M, Apalla Z. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study. *Br J Dermatol* 2012;167 Suppl 2:36-42.
- [25] Peris K, Micantonio T, Piccolo D, Fargnoli MC. Dermoscopic features of actinic keratosis. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(11):970-6.
- [26] Chung VQ, Dwyer PJ, Nehal KS, et al. Use of ex vivo confocal scanning laser microscopy during Mohs surgery for nonmelanoma skin cancers. *Dermatol Surg* 2004;30:1470-8.
- [27] Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. Expanding fields of genetically altered cells in head and neck squamous carcinogenesis. *Semin Cancer Biol* 2005;15:113-20.
- [28] Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol* 2008;18(6):651-9.
- [29] Feldman S, Fleisher A. Progression of Actinic Keratosis to Squamous Cell Carcinoma Revisited: Clinical Implications. *Cutis* 2011;87(4):201-7.
- [30] Roewert H, Patel MJ, Forschner T, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: A proposal for reclassification. *Br J Dermatol* 2007;156(Suppl):8-12.
- [31] Rosen T, Lebwohl MG. Prevalence and awareness of actinic keratosis: barriers and opportunities. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(1 Suppl 1):S2-9.
- [32] Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude. *Br J Dermatol* 1998;139:1033-9.
- [33] Suzuki T, Ueda M, Naruse K, et al. Incidence of actinic keratosis of Japanese in Kasai City, Hyogo. *J Dermatol Sci* 1997;16:74-78.
- [34] Naruse K, Ueda M, Nagano T, et al. Prevalence of actinic keratosis in Japan. *J Dermatol Sci* 1997;15:183-187.
- [35] Nagano T, Ueda M, Suzuki T, et al. Skin cancer screening in Okinawa, Japan. *J Dermatol Sci* 1999;19:161-165.
- [36] Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:23-4.
- [37] Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:650-3.
- [38] Trakatelli M, Ulrich C, del Marmol V, et al. Epidemiology of nonmelanoma skin cancer (NMSC) in Europe: accurate and comparable data are needed for effective public health monitoring and interventions. *Br J Dermatol* 2007;156:1-7.
- [39] London NJ, Farmery SM, Will EJ, et al. Risk of neoplasia in renal transplant patients. *Lancet* 1995;12:403-6.
- [40] Marks R, Foley P, Goodman G, et al. Spontaneous remission of solar keratoses: the case for conservative management. *Br J Dermatol* 1986;115(6):649-655.
- [41] Ali FR, Wlodek C, Lear JT. The Role of Ingenol Mebutate in the Treatment of Actinic Keratoses. *Dermatol Ther* 2012;2:8.
- [42] Rigel DS, Rigel EG, Rigel AC. Effects of altitude and latitude on ambient UVB radiation. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:114-16.
- [43] Schaefer I, Augustin M, Spehr C, Reusch M, Kornek T. Prevalence and risk factors of actinic keratoses in Germany - analysis of multisource data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013 Jan 24 [Epub ahead of print].
- [44] Rossi R, Calzavara-Pinton PG, et al. Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144(6):713-23.
- [45] 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.
- [46] Lacava V, Salesi N, Ferrone L, et al. Importance of dermatologic screening within the framework of a general cancer prevention program. *Minerva Med* 2001;92:85-88.
- [47] Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol* 2013;68(1):S28-S38.
- [48] de Berker D, McGregor JM, Hughes BR. Guidelines for the management of actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2007;156(2):222-30.
- [49] Petrovich Z, Parker RG, Luxton G, et al. Carcinoma



of the lip and selected sites of head and neck skin.
A clinical study of 896 patients. *Radiother Oncol*
1987;8(1):11-7.

[50] Rowe DE, Carroll RJ, Day Jr. CL. Prognostic factors

for local recurrence, metastasis, and survival rates in
squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip.
Implications for treatment modality selection. *J Am
Acad Dermatol* 1992;26(6):976-90.



Ingenolo mebutato nel trattamento della cheratosi attinica

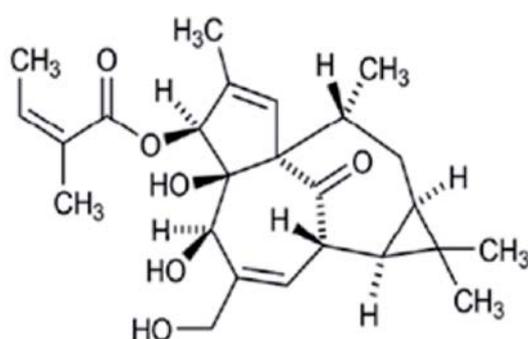
Chiara Cadeddu, Andrea Peserico, Ketty Peris, Walter Ricciardi

LA TECNOLOGIA: INGENOLO MEBUTATO

Ingenolo mebutato è un principio attivo estratto dalla pianta *Euphorbia peplus* (*E. peplus*). Fin dal 1800 la linfa di *E. peplus* veniva usata nella medicina tradizionale per il trattamento di tumori della pelle, oltre che per il cancro dello stomaco, del fegato e dell'utero [1]. Il composto maggiormente attivo è stato individuato attraverso approfondite ricerche nell'estere diterpene idrofobo ingenolo 3-angelato, noto anche come ingenolo mebutato.

La pianta di *Euphorbia peplus* una volta raccolta, passa attraverso diversi processi di estrazione, purificazione e cristallizzazione atti a isolare il principio attivo. Gli estratti grezzi di *E. peplus* si sono rivelati attivi contro diversi tipi di tumori cellulari sia in vitro sia in vivo. L'attività farmacologica del gel di ingenolo mebutato è stata collegata ai diterpeni macrociclici di tre famiglie: ingenene, pepulene e jatropene.

Ingenolo mebutato



MECCANISMO D'AZIONE

Modelli in vivo e in vitro hanno dimostrato un duplice meccanismo di azione di ingenolo mebutato, caratterizzato da due fasi:

1. Morte cellulare diretta (Fig 1):

La morte cellulare diretta si estrinseca rapidamente (entro poche ore) nei cheratinociti tumorali in presenza di concentrazioni elevate di ingenolo mebutato (superiori a 200 $\mu\text{mol/L}$), raggiungibili in seguito all'applicazione del gel a livello dell'epidermide. Il processo attraverso il quale ingenolo mebutato è in grado di determinare citotossicità acuta si articola in diverse fasi, che prevedono in primo luogo l'ingresso della molecola nella cellula, la lisi dei pinosomi, l'incremento della concentrazione intracellulare di ioni calcio, che per gradiente penetrano nei mitocondri provocando il rigonfiamento e la lisi mitocondriale. In seguito alla distruzione dei mitocondri, la mancata produzione di ATP porta alla morte cellulare [2].

2. Risposta immunitaria locale (Fig 2):

Alle basse concentrazioni, nel derma, l'azione di ingenolo mebutato si esplica attraverso l'induzione di una risposta immunitaria, caratterizzata da infiltrazione ed attivazione di granulociti neutrofili e di altre cellule immunocompetenti, grazie alla sua capacità di modulazione del sistema delle protein-chinasi C (PKC). È stato dimostrato, infatti, che l'esposizione di cheratinociti umani *in vitro* ad ingenolo mebutato provoca il rilascio di chemochine chemochina e della citochina proinfiammatoria Tumor Necrosis Factor (TNF)-alfa, causando attivazione dei neutrofili mediata da PKC [3].

AZIONE SULLE AREE NEOPLASTICHE

Inoltre, uno studio preclinico ha dimostrato

che l'applicazione di ingenolo mebutato gel alla concentrazione di 500 mcg/g su lesioni indotte da raggi UV per 3 giorni consecutivi è in grado di ridurre il numero di neoplasie cutanee e di prevenirne la formazione, portando a **significativa riduzione delle aree di p53 mutata nel campo trattato** [4] (Fig. 3).

INFORMAZIONI SUL PRODOTTO

Il gel a base di ingenolo mebutato è stato approvato dall'European Medicines Agency (EMA) il 15 Novembre 2012 per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica (AK) non ipercheratosica, non ipertrofica, negli adulti [5].

FIGURA 1

MECCANISMO D'AZIONE 1° FASE: MORTE CELLULARE DIRETTA

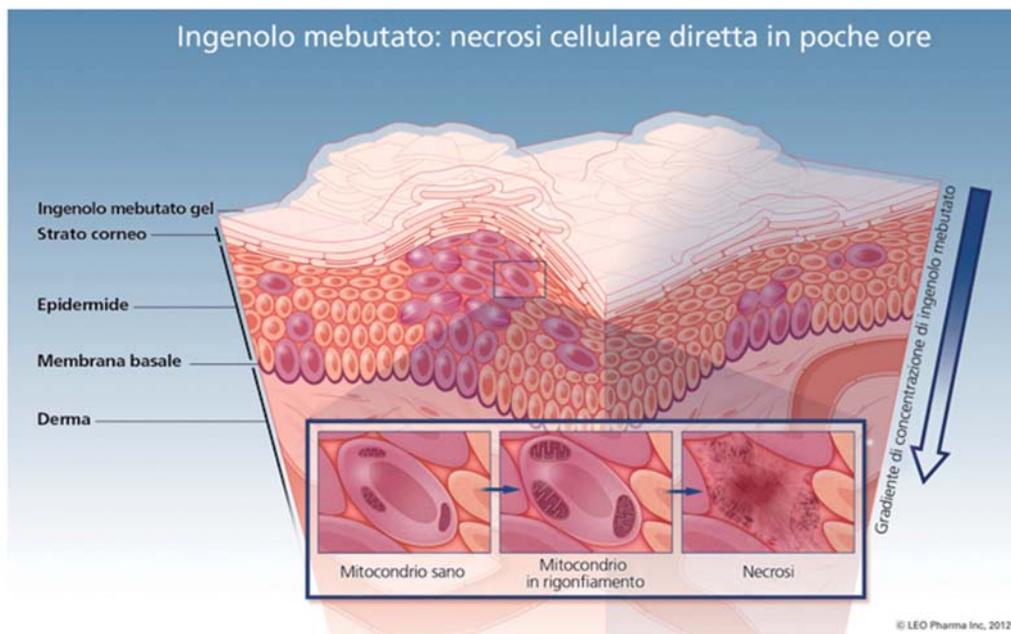
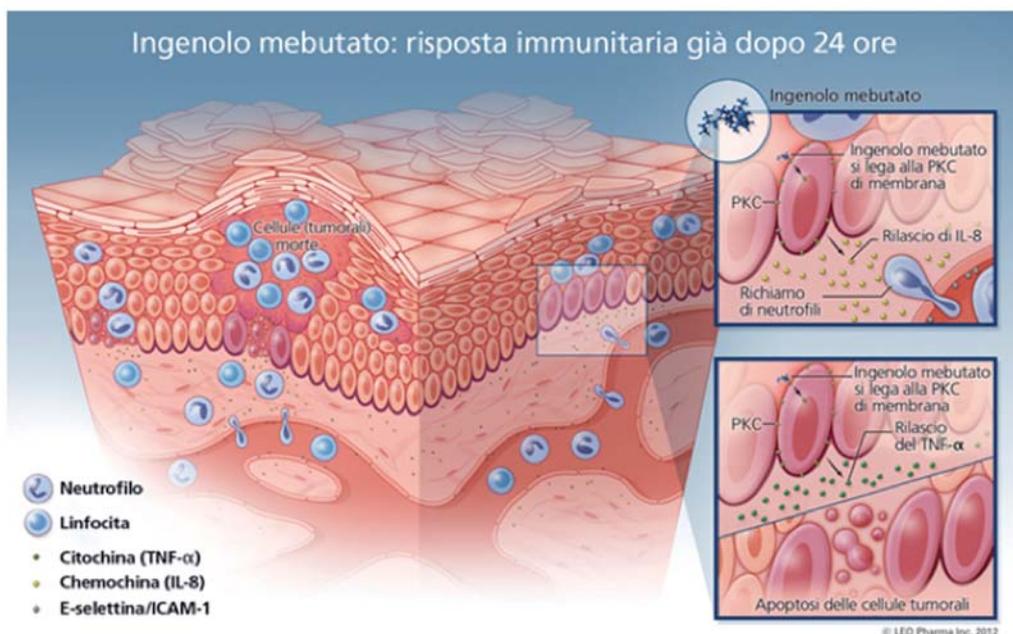


FIGURA 2

MECCANISMO D'AZIONE 2° FASE: RISPOSTA IMMUNITARIA LOCALE



Il farmaco è disponibile è disponibile in tubetti laminati monodose contenenti 0,47 g di prodotto.

Sono disponibili due dosaggi e due confezionamenti (Tabella 1) da conservare a temperatura controllata (2-8 °C):

- 150 mcg/g per viso e cuoio capelluto: ogni confezione contiene 3 tubetti monodose atti a consentire una somministrazione giornaliera per 3 giorni consecutivi
- 500 mcg/g per tronco ed estremità: ogni confezione contiene 2 tubetti monodose atti a consentire una somministrazione giornaliera per 2 giorni consecutivi.

L'OMS (Organizzazione Mondiale della

Sanità) ha riconosciuto al gel a base di ingenolo mebutato la nuova denominazione specifica nel Sistema di Classificazione Anatomico Terapeutico e Chimico (ATC) D06BX02 [6].

Attualmente ingenolo mebutato è l'unico farmaco a far parte di questa ATC specifica.

PROVE CLINICHE DI INGENOLO MEBUTATO

Il programma clinico del gel a base di ingenolo mebutato atto alla valutazione del trattamento delle lesioni da AK localizzate in diverse aree del corpo, è costituito da 18 studi: sei di Fase I, sette di Fase II e cinque di fase III.

In totale, 2.405 pazienti sono stati coinvolti nel programma clinico

FIGURA 3

RIDUZIONE DELLE AREE DI p53 MUTATA DOPO APPLICAZIONE DI INGENOLO MEBUTATO

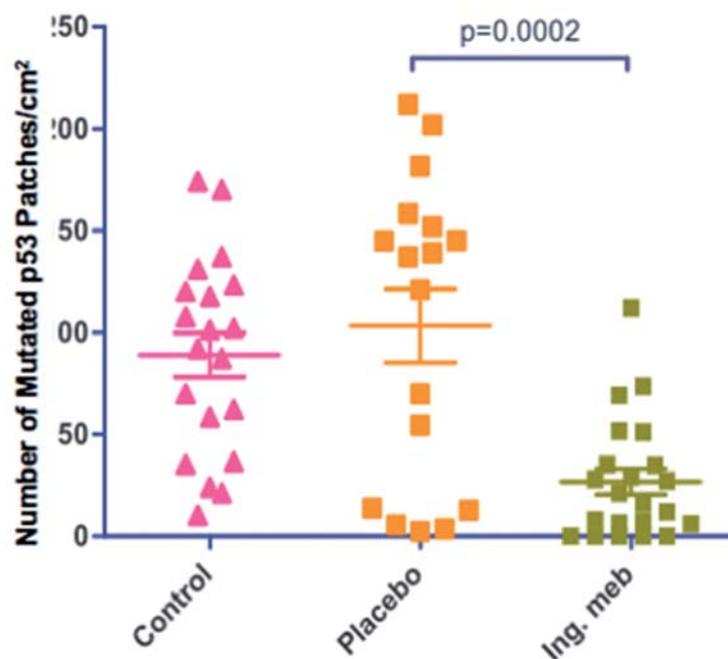


TABELLA 1

DUE SPECIFICI DOSAGGI DI INGENOLO MEBUTATO IN FUNZIONE DELLE SEDI ANATOMICHE DA TRATTARE

CONFEZIONI E POSOLOGIE	INDICAZIONE
Picato® 150 microgrammi/g gel Contiene 3 tubetti monodose: 1 somministrazione quotidiana per tre giorni consecutivi	VISO E CUOIO CAPELLUTO
Picato® 500 microgrammi/g gel Contiene 2 tubetti monodose: 1 somministrazione quotidiana per due giorni consecutivi	TRONCO ED ESTREMITÀ

(sperimentazioni di Fase I, II, Fase III e Fase IIIb), **con più di 1.700 pazienti attivamente trattati con ingenolo mebutato**. Oltre ai risultati di questi studi derivati dalla sperimentazione, sono state condotte diverse analisi combinate. Inoltre, sono stati eseguiti tre studi a lungo termine (PEP005-030, PEP005-031 e PEP005-032) per valutare i risultati dopo 12 mesi di follow-up.

Le prime sperimentazioni cliniche hanno confermato i rilevamenti pre-clinici sul gel a base di ingenolo mebutato, e cioè che per curare efficacemente le lesioni di AK sul viso e sul cuoio capelluto erano necessarie differenti concentrazioni e durate della terapia rispetto a quelle utilizzate per il trattamento delle lesioni su tronco ed estremità. Gli studi dosimetrici hanno permesso di identificare i due dosaggi che sono poi stati utilizzati (150 mcg/g viso e cuoio capelluto; 500 mcg/g tronco ed estremità) negli studi registrativi di fase III.

STUDI FASE III – DISEGNO

L'efficacia e la sicurezza del gel a base di ingenolo mebutato nel trattamento della AK sono state esaminate nell'ambito di quattro studi clinici di Fase III seguiti da studi clinici di follow up a lungo termine a 12 mesi (Tabella 2).

I quattro studi clinici di Fase III completati sono caratterizzati da un disegno simile: multicentrico, randomizzato, in parallelo, in doppio cieco e controllato con veicolo. I pazienti con AK sono stati randomizzati in un rapporto 1:1.

I trattamenti sono stati somministrati una volta al dì per tre (PEP005-016 e PEP005-025) o due (PEP005-014 e PEP005-028) giorni consecutivi, con dosaggi di 0,015% per viso e cuoio capelluto e di 0,05% per tronco ed estremità. La valutazione di efficacia avveniva al giorno 57 di osservazione.

Criteri di inclusione ed esclusione

I partecipanti sono stati inclusi nello studio se di età ≥ 18 anni e se presentavano da quattro a otto lesioni da AK, clinicamente tipiche, apprezzabili alla vista e discrete nell'ambito di un'area contigua di terapia di 25 cm² su viso o cuoio capelluto o su tronco ed estremità (a seconda dello studio). Sono stati esclusi dallo studio (principalmente ma non in via esaustiva) i

pazienti con AK localizzate in aree diverse da viso e cuoio capelluto o tronco ed estremità, lesioni da AK in un'area di 5 cm intorno a una ferita non completamente guarita o nel raggio di 10 cm di distanza da un sospetto BCC o SCC, e, infine, i pazienti ai quali era stato precedentemente somministrato gel a base di ingenolo mebutato.

Visite e follow-up

Le *valutazioni di efficacia* sono state eseguite rispetto alla situazione iniziale (Giorno 1 pre-dose) e nel Giorno 57 (fine dello studio) in tutti gli studi di Fase III. A tutti i pazienti sono state scattate fotografie standardizzate dell'area sottoposta a trattamento per AK nel corso di ogni visita di studio.

Negli studi sul trattamento delle lesioni di viso o cuoio capelluto, per la valutazione della sicurezza sono state effettuate visite di follow-up nei Giorni 4, 8, 15, 29 e 57 (studi su viso e cuoio capelluto). Le valutazioni in merito alla sicurezza sono state eseguite durante le visite nei Giorni 3, 8, 15, 29 e 57 dopo il trattamento di lesioni da AK su tronco ed estremità (studi su tronco ed estremità).

Metodi statistici

I metodi per la determinazione della dimensione del campione nei quattro studi di Fase III sono illustrati nella Tabella 3.

La percentuale di pazienti trattati per AK su cuoio capelluto e viso è stata controllata in modo tale da rappresentare la popolazione di pazienti che sarebbe stata sottoposta al trattamento. Circa l'80% dei pazienti arruolati sarebbe stato trattato sul viso e il 20% sul cuoio capelluto. Il rapporto è stato determinato in base ai risultati di indagini pubblicate che hanno tabulato la posizione anatomica delle lesioni nei pazienti che necessitavano di trattamento della AK.

Le ipotesi sono state verificate per la loro rilevanza statistica con test di Cochran-Mantel-Haenszel.

DETERMINAZIONE DELLE POPOLAZIONI

Le diverse popolazioni utilizzate nelle analisi di efficacia e sicurezza nell'ambito degli studi di Fase III sono le seguenti:

TABELLA 2

STUDI REGISTRATIVI DI INGENOLO MEBUTATO E FOLLOW UP A 12 MESI					
TABELLA RIASSUNTIVA DEGLI STUDI REGISTRATIVI DI FASE III					
CODICE	TIPO	ENDPOINT	N°PZ	RISULTATI	PUBBLICAZIONE
PEEP005 -016 -025	Fase III, RCT, doppio cieco vs veicolo	Efficacia e sicurezza ingenolo mebutato gel 0,015% una volta/die per 3 giorni su viso o cuoio capelluto	547 (277 ingenolo mebutato, 270 veicolo)	Remissione completa 42,2%, riduzione mediana del numero di lesioni 83%.	<i>Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. N Engl J Med 2012;366:1010-9.</i>
	-030	Follow up a 12 mesi		87,2% delle lesioni guarite ancora assenti a 12 mesi	
PEEP005 -014 -028	Fase III, RCT, doppio cieco vs veicolo	Efficacia e sicurezza ingenolo mebutato gel 0,05% una volta/ die per 2 giorni su tronco o estremità	458 (226 ingenolo mebutato, 232 veicolo)	Remissione completa 34,1%, riduzione mediana del numero di lesioni 75%.	<i>Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. N Engl J Med 2012;366:1010-9.</i>
	-030	Follow up a 12 mesi		85,1% delle lesioni guarite ancora assenti a 12 mesi	
PEEP005 -001	Fase IIa, RCT, doppio cieco vs veicolo	Sicurezza di due applicazioni di ingenolo mebutato gel 0,0025%, 0,01% e 0,05%	58	Non si sono osservati eventi avversi seri correlati al trattamento né eventi avversi inattesi e nessun paziente ha interrotto lo studio a causa di un evento avverso	<i>Siller G, Gebauer K, Welburn P, Katsamas J, Ogbourne SM. PEP005 (ingenol mebutate) gel, a novel agent for the treatment of actinic keratosis: results of a randomized, double- blind, vehicle-controlled, multicentre, phase IIa study. Australas J Dermatol 2009;50:16-22.</i>

- Popolazione ITT (“Intention-to-Treat”): tutti i pazienti randomizzati ai quali è stato somministrato il farmaco di studio. I pazienti sono stati inclusi nel gruppo di trattamento al quale sono stati randomizzati, indipendentemente dal farmaco di studio ad essi somministrato.
- Popolazione ITT modificata (mITT): soggetti arruolati sottoposti a trattamento tornati in un secondo momento per almeno un follow-up post trattamento.
- Popolazione di sicurezza: pazienti

della popolazione ITT cui è stata somministrata almeno una dose del farmaco di studio e per cui è stata formulata almeno una valutazione della sicurezza post-situazione iniziale. I pazienti sono stati inclusi nel gruppo in cui sono stati effettivamente trattati.

GLI ENDPOINT

La Food and Drug Administration (FDA) ha richiesto che la **clearance totale costituisce**

un endpoint primario. Le definizioni utilizzate e una breve spiegazione di tali misure sono incluse di seguito.

L'endpoint primario, nell'ambito dei quattro studi clinici, è stato il tasso di **clearance totale** (assenza di lesioni da AK clinicamente visibili nell'area di trattamento selezionata) delle lesioni da AK nel Giorno 57.

L'endpoint secondario è stato il tasso di **clearance parziale** delle lesioni da AK nel Giorno 57. La clearance parziale è stata definita come una riduzione di almeno il 75% del numero di lesioni da AK clinicamente visibili rispetto alle lesioni rilevate in partenza nell'area di trattamento selezionata.

Endpoint aggiuntivo: riduzione percentuale delle lesioni da AK tra il baseline ed il giorno 57.

Inoltre sono stati raccolti dati circa la soddisfazione del trattamento e la preoccupazione per la malattia (Appendice I per approfondimento).

RISULTATI DEGLI STUDI COMBINATI DI FASE III

Di seguito vengono illustrati i risultati degli studi combinati di Fase III in termini di efficacia del gel a base di ingenolo mebutato applicato su viso e cuoio capelluto (PEP005-016 and PEP005-025) e su tronco ed estremità (PEP005-014 and PEP005-028). I risultati delle sperimentazioni sono stati riuniti per ogni localizzazione (ovvero viso e cuoio capelluto e tronco ed estremità).

VISO E CUIO CAPELLUTO

Caratteristiche dei pazienti

Cinquecentoquarantasette pazienti con lesioni da AK sul viso e sul cuoio capelluto sono stati randomizzati al trattamento con gel a base di ingenolo mebutato 0,015% o con veicolo per 3 giorni (studi PEP005-016 e PEP005-025). La popolazione ITT comprendeva rispettivamente 277 e 270 pazienti in ogni gruppo. I pazienti sono stati iscritti negli Stati Uniti (N = 496) e in Australia (N = 41). L'età media dei due gruppi era $64,2 \pm 10,8$ anni (gel di ingenolo mebutato) e $64,0 \pm 10,1$ anni (veicolo di controllo). Circa l'85% dei partecipanti era di sesso maschile, e

l'80% aveva tipo di pelle Fitzpatrick di grado II e III. La maggior parte dei pazienti (79,4% [gruppo gel di ingenolo mebutato] e l'81,5% [gruppo veicolo di controllo]) è stata trattata per lesioni da AK sul viso. Il restante 20,6% e 18,5%, rispettivamente, presentava lesioni sul cuoio capelluto con il veicolo di controllo. Tra il 64 il 73% dei pazienti presentava in partenza da 4 a 6 lesioni. Oltre l'80% della popolazione di studio era stata trattata in precedenza con crioterapia (Tabella 4).

Nell'ambito dei due studi di Fase II, il gel a base di ingenolo mebutato ha riportato tassi di clearance totale significativamente più elevati dal punto di vista statistico nel Giorno 57 (42,2% Intervallo di Confidenza al 95% [IC95%]: 36,4% - 48,3%) rispetto al veicolo di controllo (3,7% [IC95%]: 1,8% - 6,7%]; $p < 0,001$) e tassi di clearance parziale significativamente più elevati dal punto di vista statistico nel Giorno 57 (63,9% [IC95%]: 57,9% - 69,6%] vs. 7,4% [IC95%]: 4,6% - 11,2%]; $p < 0,001$; Fig.4).

Efficacia - Viso e cuoio capelluto

I tassi di clearance totale e parziale erano molto più alti ($p < 0,001$) nei pazienti curati con gel a base di ingenolo mebutato rispetto ai pazienti trattati con il veicolo di controllo (42,2% e 63,9% rispettivamente vs 3,7% e 7,4%).

Inoltre, il gel a base di ingenolo mebutato ha ottenuto una riduzione mediana dell'83% delle lesioni da AK a fronte di una riduzione mediana pari a 0 per il veicolo di controllo (Fig. 5).

Sicurezza - Viso e cuoio capelluto Risposte cutanee locali (LSR)

Le LSR (approfondimenti in Appendice II) sono state valutate in partenza e nei Giorni 4, 8, 15, 29 e 57 negli studi combinati di Fase III sul viso e sul cuoio capelluto. Il punteggio composito medio (LSR composite score) riscontrato per il gel a base di ingenolo è risultato pari a $9,1 \pm 4,1$ (punteggio massimo 24). Tutte le correlazioni tra i tre endpoint di efficacia e i punteggi LSR compositi sono risultate positive, con i punteggi LSR più elevati associati all'ottenimento della clearance

TABELLA 3

DETERMINAZIONE DELLA DIMENSIONE DEL CAMPIONE NEGLI STUDI DI FASE III		
STUDIO	NUMERO DI PAZIENTI PROGRAMMATO	LOGICA
VISO E CUIOIO CAPELLUTO		
PEP005-016	250 (125 per gruppo)	<ul style="list-style-type: none"> • Si ottiene una potenza statistica superiore al 95% in un campione di pazienti piccolo (25 pazienti) per gruppo di trattamento. • La scelta di un campione di 125 pazienti per gruppo non si basa tanto su considerazioni statistiche in termini di efficacia, quanto sulla necessità di somministrare il trattamento a un numero di persone sufficiente per valutare l'incidenza di eventi avversi comuni del farmaco.
PEP005-025	250 (125 per gruppo)	
TRONCO ED ESTREMITÀ		
PEP005-014	250 (125 per gruppo)	<ul style="list-style-type: none"> • Considerare una differenza di almeno 20% tra il gruppo trattamento e il gruppo veicolo (40% vs. 20%) nel Giorno 57. • In conformità a precedenti risultati di studi clinici, questa dimensione del campione dovrebbe fornire almeno il 90% di potenza, con $\alpha = 0,05$ 2-sided, ricorrendo al test esatto di Fisher e ipotizzando un tasso di abbandono del 5%.
PEP005-028	200 (100 per gruppo)	<ul style="list-style-type: none"> • Considerare una differenza di almeno 20% tra il gruppo trattamento e il gruppo veicolo (30% vs. 10%) nel Giorno 57. • Il tasso ipotizzato del 10% di clearance totale per il gruppo veicolo è stato osservato in uno studio Peplin precedente sulla AK in zone altre dalla testa (PEP005-014). • Questa dimensione del campione ha fornito almeno il 90% di potenza con un livello di rilevanza 2-sided pari a 0,05 ($\alpha = 0,05$) ricorrendo al test Chi quadrato per l'omogeneità delle proporzioni.

totale, clearance parziale e maggiore riduzione percentuale del numero di lesioni da AK. La maggior parte delle LSR nel gruppo trattato con ingenolo mebutato (81,8%) ha raggiunto il picco nel Giorno 3-4 ed è tornato al valore di partenza nel Giorno 15.

Eventi avversi (AE)

La proporzione di pazienti con AE (approfondimenti in Appendice III) era del 37,2% nel gruppo trattato con ingenolo mebutato e del 22,1% nel gruppo veicolo. Un totale rispettivamente di 26,3% e di 4,1% degli AE è stato classificato come TRAE in ogni gruppo. Una bassa percentuale di eventi avversi gravi è stata riportata in ciascun gruppo (2,2% e 1,8% rispettivamente). Il BCC (che si è verificato nell'1,1% dei pazienti trattati con gel a

base di ingenolo mebutato e nello 0,4% dei pazienti trattati con veicolo) è stato il SAE più frequentemente riportato nel gruppo sottoposto a ingenolo mebutato. La maggior parte dei SAE è stata considerata non correlata al farmaco di studio. Solo lo 0,4% dei pazienti in entrambi i gruppi ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi.

Gli AE più comuni riferiti dai pazienti trattati con ingenolo mebutato sono stati disturbi di ordine generale e del sito di somministrazione (19,0% vs 2,6%) inclusi dolore (13,9% vs 0,4%), prurito (8,0% vs 1,1%) oltre a infezioni e infestazioni (7,3% vs 4,4%). Gli AE erano di intensità lieve o moderata in entrambi i gruppi (19,0% e 15,3% vs 15,9% e 4,8%).

L'incidenza di ipopigmentazione (0,7% vs 0,7%), iper-pigmentazione (0,7% vs 1,1%), o aumento delle cicatrici (0% vs 0%) era paragonabile tra i due gruppi.

TABELLA 4

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E DI BASE NEGLI STUDI COMBINATI DI FASE 3 - VISO E CUIO CAPELLUTO

CARATTERISTICHE	GEL DI INGENOLO MEBUTATO 0,015% (N = 277)	VEICOLO DI CONTROLLO (N = 270)
Paese, N (%)		
Australia	21 (7,6)	20 (7,4)
Stati Uniti	256 (92,4)	250 (92,6)
Età, media (DS), anni	64,2 (10,8)	64,0 (10,1)
Sesso, N (%)		
Maschile	233 (84,1)	232 (85,9)
Femminile	44 (15,9)	38 (14,1)
Razza, N (%)		
Bianca	277(100)	270 (100)
Classificazione del tipo di pelle di Fitzpatrick, N (%)		
Si scotta facilmente, si abbronzava raramente (I)	51 (18,4)	34 (12,6)
Si scotta facilmente, si abbronzava poco (II)	123 (44,4)	112 (41,5)
Si scotta moderatamente, si abbronzava gradualmente (III)	84 (30,3)	111 (41,1)
Si scotta minimamente, si abbronzava molto (IV)	19 (6,9)	13 (4,8)
Localizzazione area di trattamento, N (%)		
Viso	220 (79,4)	220 (81,5)
Cuoio capelluto	57 (20,6)	50 (18,5)
Numero lesioni iniziale, N (%)		
4	48 (17,3)	57 (21,1)
5	75 (27,1)	79 (29,3)
6	56 (20,2)	64 (23,7)
7	54 (19,5)	36 (13,3)
8	44 (15,9)	34 (12,6)
Pregressa, N (%)	126 (45,5)	120 (44,4)
Trattamenti precedenti, N(%)		
Crioterapia	224 (80,9)	227 (84,1)
Imiquimod	25 (9,0)	31 (11,5)
5-FU	55 (19,9)	52 (19,3)

N: numero, DS: deviazione standard

FIGURA 4

TASSI DI CLEARANCE TOTALE E PARZIALE (INGENOLO MEBUTATO VS. VEICOLO DI CONTROLLO)
(STUDI PEP005-016 E PEP005-025)- VISO E CUIO CAPELLUTO

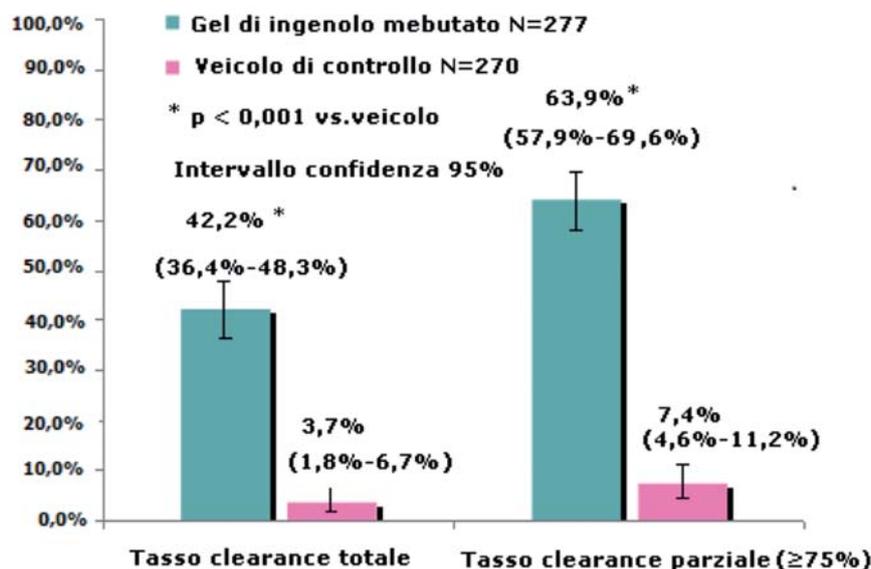
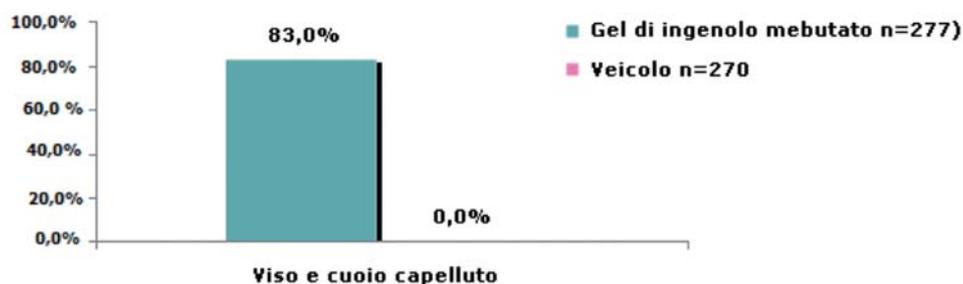


FIGURA 5

RIDUZIONE % MEDIANA DEL NUMERO DI LESIONI DA CHERATOSI ATTINICA DALLA PARTENZA AL GIORNO 57
STUDI COMBINATI DI FASE III - VISO E CUOIO CAPELLUTO



TRONCO ED ESTREMITÀ

Caratteristiche dei pazienti

La popolazione ITT negli studi di Fase III per la valutazione del gel a base di ingenolo mebutato nel trattamento delle lesioni da AK su tronco ed estremità consisteva di 458 pazienti (gel a base di ingenolo mebutato = 226 e veicolo di controllo = 232 - studi PEP005-014 e PEP005-028). La durata del trattamento era di 2 giorni. I pazienti sono stati iscritti negli Stati Uniti (N = 429) e in Australia (N = 29). L'età media totale dei pazienti era di 66 anni, il 60% dei pazienti erano maschi, e circa il 50% aveva tipo di pelle Fitzpatrick II. I pazienti sono stati trattati per lesioni AK sul braccio (~ 63%), sulla schiena (~ 1,5%), sul dorso della mano (~ 24%), sul torace (~ 5%), sulle gambe (~ 4%), e sulle spalle (~ 1,3%). La maggior parte (78%) dei pazienti aveva da 4 a 6 lesioni in partenza, e circa il 50% aveva una storia pregressa di cancro della pelle (melanoma e NMN). ~ 75% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a crioterapia (Tabella 5).

Efficacia - Tronco ed estremità

I tassi di clearance totale e parziale si sono rivelati più elevati nei pazienti cui era stato somministrato gel a base di ingenolo mebutato (rispettivamente 34,1% e 49,1%) rispetto a quelli trattati con veicolo di controllo (4,7% e 6,9%; $p < 0,001$ per entrambi gli esiti (Figura 6).

Una riduzione del 75% delle lesioni da AK (da 1.204 in partenza a 441 nel Giorno 57) è stata osservata nei pazienti sottoposti a gel a base di ingenolo mebutato rispetto a una riduzione mediana pari a 0 (da 1.274 lesioni

in partenza a 1.078 nel Giorno 57) nel gruppo sottoposto a veicolo (Figura 7).

Sicurezza - Tronco ed estremità

Risposte cutanee locali

Le LSR sono state valutate in partenza, nei Giorni 3, 8, 15, 29, e 57 negli studi combinati di Fase III su tronco ed estremità (Tabella 7). Il valore massimo riscontrato di punteggio composito medio (LSR composite score) era pari a $6,8 \pm 3,5$ su 24 (Appendice II).

Eventi avversi (AE)

La proporzione di pazienti con almeno un AE era paragonabile in entrambi i gruppi (33,3% vs 27,2%). Tra gli AE, rispettivamente il 12,9% e lo 0,9% sono stati classificati come TRAE in ogni gruppo (Appendice III). L'incidenza di SAE è stata bassa (3,6% nel gruppo ingenolo mebutato vs 5,2% nel gruppo veicolo). Il BCC (che si è verificato nell'1,3% dei pazienti trattati con gel di ingenolo mebutato e nell'1,7% dei pazienti trattati con veicolo) è stato il SAE più frequentemente riferito nel gruppo sottoposto a ingenolo mebutato. La maggior parte dei SAE è stata considerata non correlata al farmaco di studio. Solo lo 0,4% dei pazienti in entrambi i gruppi ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi.

Gli AE più comuni riferiti dai pazienti trattati con ingenolo mebutato sono stati disordini generali presso il sito di somministrazione (12,0% vs 2,6%) inclusi prurito nell'area di somministrazione (8,4% vs 0%) e irritazione (3,6% vs 0,4%) oltre a infezioni e infestazioni (6,7% vs 6,0%). Gli AE erano di intensità lieve o moderata in entrambi i gruppi (24,0% e 7,1% vs 18,5% e 6,9%).

TABELLA 5

PANORAMICA DEGLI AE – STUDI COMBINATI DI FASE III - VISO E CUIO CAPELLUTO

PARAMETRI DI SICUREZZA	INGENOLO MEBUTATO 0,015% GEL (N = 274)	VEICOLO DI CONTROLLO (N = 271)
Pazienti con uno o più AE	102 (37,2%)	60 (22,1%)
Pazienti con uno o più AE correlate al trattamento	72 (26,3%)	11 (4,1%)
Pazienti con uno o più AE gravi	6 (2,2%)	5 (1,8%)
Pazienti con uno o più AE che portano alla sospensione dello studio	3 (1,1%)	0 (0%)
Pazienti con uno o più AE che portano alla sospensione dello studio	1 (0,4%)	1 (0,4%)

TABELLA 6

CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE E DI BASE NEGLI STUDI COMBINATI DI FASE 3 - TRONCO ED ESTREMITÀ

CARATTERISTICHE	INGENOLO MEBUTATO 0,05% GEL (N = 226)	VEICOLO DI CONTROLLO (N = 232)
Paese, N (%) Australia Stati Uniti	16 (7,1) 210 (92,9)	13 (5,6) 219 (94,4)
Età, media (DS), anni	66,4 (10,4)	66,0 (10,3)
Sesso, N (%) Maschile Femminile	145 (64,2) 81 (35,8)	141 (60,8) 91 (39,2)
Razza, N (%) Bianca	226 (100)	232 (100)
Classificazione del tipo di pelle di Fitzpatrick, N (%) Si scotta facilmente, si abbronzava raramente (I) Si scotta facilmente, si abbronzava poco (II) Si scotta moderatamente, si abbronzava gradualmente (III) Si scotta minimamente, si abbronzava molto (IV)	52 (23,0) 105 (46,5) 52 (23,0) 15 (6,6) 2 (0,9)	55 (23,7) 118 (50,9) 48 (20,7) 11 (4,7) -
Localizzazione area di trattamento, N (%) Braccio Schiena Dorso della mano Petto Gamba Spalla	142 (62,8) 4 (1,8) 54 (23,9) 14 (6,2) 9 (4,0) 3 (1,3)	149 (64,2) 3 (1,3) 56 (24,1) 11 (4,7) 10 (4,3) 3 (1,3)
Numero lesioni iniziale, N (%) 4 5 6 7 8 9	67 (29,6) 62 (27,4) 49 (21,7) 23 (10,2) 23 (10,2) 2 (0,9)	62 (26,7) 61 (26,3) 52 (22,4) 29 (12,5) 28 (12,1) -
Pregressa, N (%)	121 (53,5)	121 (52,2)
Trattamenti precedenti, N(%) Crioterapia Imiquimod 5-FU	170 (75,2) 21 (9,3) 50 (22,1)	178 (76,7) 32 (13,8) 56 (24,1)

N: numero, SD: deviazione standard

FIGURA 6

TASSI DI CLEARANCE TOTALE E PARZIALE (INGENOLO MEBUTATO VS. VEICOLO DI CONTROLLO)
(STUDI PEP005-014 E PEP005-028) - TRONCO ED ESTREMITÀ.

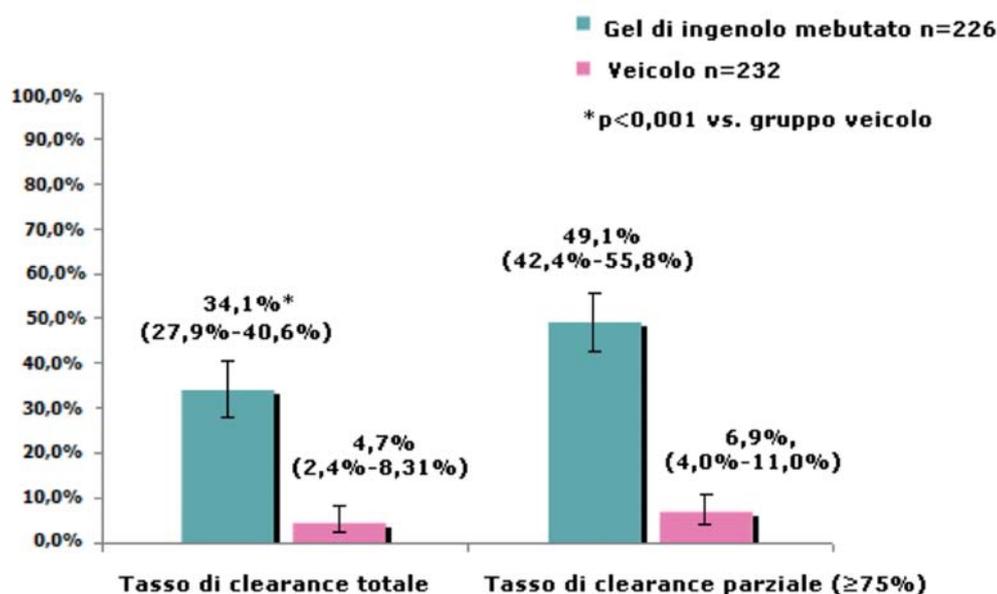
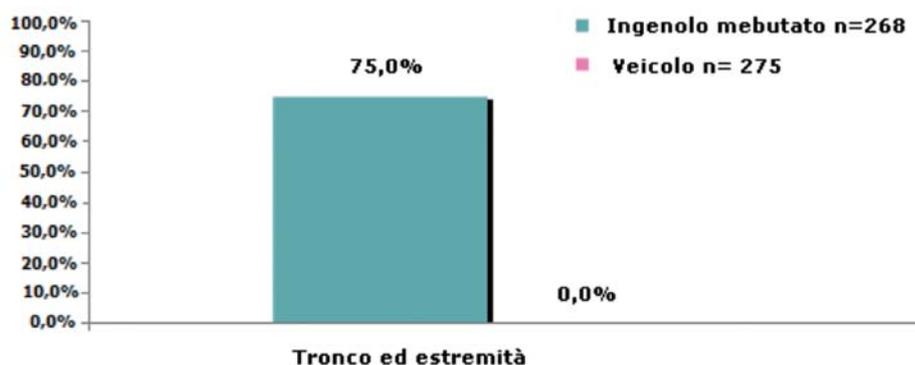


FIGURA 7

RIDUZIONE MEDIANA % DEL NUMERO DI LESIONI DA CHERATOSI ATTINICA DALLA PARTENZA AL GIORNO 57
STUDI COMBINATI DI FASE III – TRONCO ED ESTREMITÀ



L'incidenza di ipopigmentazione (4,0% vs. 0%), iperpigmentazione (1,3% vs. 0,4%) o aumento delle cicatrici (0,4% vs. 0,4%) era paragonabile nel gruppo sottoposto a gel a base di ingenolo mebutato e nel gruppo veicolo.

STUDI DI FOLLOW UP A LUNGO TERMINE

In base a quanto richiesto dalla FDA, sono stati condotti studi di follow-up a lungo termine (12 mesi) per valutare la sicurezza e i tassi di recidiva delle lesioni da AK nei pazienti

che, nell'ambito degli studi di fase III, avevano mostrato clearance completa al giorno 57.

Sono stati condotti tre studi di follow-up a lungo termine:

- **Studio PEP005-030:** studio di follow-up a lungo termine di 12 mesi condotto sui pazienti affetti da lesioni da AK in testa (viso o cuoio capelluto) che hanno completato il Giorno 57 degli studi PEP005-016 o PEP005-025;
- **Studio PEP005-031:** studio di follow-up a lungo termine di 12 mesi condotto in pazienti affetti da AK in zone diverse

dalla testa (tronco ed estremità) che hanno completato il Giorno 57 dello studio PEP005-020;

- **Studio PEP005-032:** studio di follow-up a lungo termine di 12 mesi condotto in pazienti affetti da AK in zone diverse dalla testa (tronco ed estremità) che hanno completato il Giorno 57 dello studio PEP005-028.

Lo studio PEP005-014 non è stato incluso in uno studio di follow-up a lungo termine poiché lo studio era ancora in corso quando la FDA ha emesso tale richiesta.

Efficacia a lungo termine

Nell'ambito del trattamento delle AK sul viso e sul cuoio capelluto, il 46% dei pazienti con clearance totale è rimasto privo di lesioni per 12 mesi (sustained clearance) dopo il trattamento (PEP005-030). Analogamente, nel trattamento delle AK localizzate sul tronco e sulle estremità, il 37% (PEP005-031) e il 50% (PEP005-032) dei pazienti con clearance totale è rimasto privo di lesioni per 12 mesi dopo il trattamento.

Clinicamente ancora più rilevante, come misura dell'efficacia a lungo termine, è la **riduzione del numero di lesioni a 12 mesi rispetto al baseline degli studi di fase III. La riduzione percentuale delle lesioni è del 87,2% nei pazienti trattati su viso e cuoio capelluto e del 86,8% nei pazienti trattati su tronco ed estremità.**

Queste percentuali di sustained clearance e di riduzione del numero di lesioni sono clinicamente rilevanti.

Sicurezza a lungo termine

Come riportato nello studio, tre pazienti hanno avuto eventi avversi durante i 12 mesi di osservazione: una scottatura solare, un leggero ematoma ed un lieve rash cutaneo, tutti risolti senza sequele. Nessuno di questi eventi osservati è stato attribuito al farmaco in studio, confermando l'elevato profilo di sicurezza e la buona tollerabilità di ingenolo mebutato anche a lungo termine. Inoltre il farmaco non è assorbito a livello sistemico, garantendo un ancor più elevato profilo di sicurezza.

ALTRI DATI DI SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Il profilo di sicurezza del gel a base di ingenolo mebutato è stato dimostrato in singole aree fino a 100 cm² e in due diverse aree di 25 cm². Gli AE sono stati generalmente transitori e di gravità da lieve a moderata; un numero di pazienti < 1% si è ritirato a causa di AE correlati al trattamento. Nel corso di tutti gli studi clinici di Fase III, le LSR sono state generalmente di gravità da lieve a moderata, con un periodo di risoluzione breve, e l'incidenza sia dell'ipopigmentazione sia dell'iperpigmentazione, e/o dell'aumento della cicatrizzazione è risultata paragonabile al veicolo.

I dati di lungo termine dimostrano che il gel a base di ingenolo mebutato è ben tollerato, e nessuna problematica inerente la sicurezza è stata rilevata nell'area sottoposta a trattamento nei 12 mesi successivi di follow-up (PEP005-030, PEP005-031, PEP005-032), comprovando le conclusioni di cui allo studio di Fase III.

Infine, l'aderenza al trattamento si è dimostrata eccellente in ciascuno dei quattro studi di Fase III, un numero di pazienti ≥ 98% trattati con gel a base di ingenolo mebutato (N = 999) ha portato a termine l'intero regime di somministrazione di 2 o 3 giorni.

DATI DI EFFICACIA E SICUREZZA RELATIVI AI COMPETITOR

Le migliori evidenze relative alla valutazione di efficacia e sicurezza delle alternative disponibili per il trattamento della AK sono raccolte nella recente metanalisi Cochrane di Gupta AK et al. [12].

Gli Autori hanno selezionato tutti i trial randomizzati controllati in cui il trattamento della AK veniva confrontato con il placebo, con creme inerti (prive di farmaco), con terapie alternative o variazioni nelle condizioni di trattamento (per esempio, differenti concentrazioni di principio attivo o differenti tipi di luce nella fototerapia). Gli interventi considerati sono stati i seguenti:

- Terapia farmacologica topica, come diclofenac in gel ialuronico e imiquimod;
- Terapia farmacologica orale, come i retinoidi;

- Terapia fisica distruttiva, come il curettage, la dermoabrasione e il laser resurfacing;
- Terapia chimico-fisica distruttiva, come peeling, crioterapia o terapia fotodinamica (PDT);
- Combinazioni di terapia farmacologica topica o orale con quella fisica o chimico-fisica distruttiva.

Tra le terapie farmacologiche topiche considerate, vi è stato anche il 5-fluorouracile (5-FU); non essendo tale farmaco commercializzato nel nostro Paese, i risultati ad esso relativi non verranno riportati in questo testo. Analogamente, non verranno citati i dati inerenti la PDT con acido aminolevulinico (ALA), in quanto non disponibile ad oggi in Italia.

Gli outcome primari di efficacia utilizzati nella revisione Cochrane sopra citata sono stati i seguenti:

1. Valutazione soggettiva: grado globale di miglioramento dei sintomi o segni secondo il punteggio dato dal medico o dal paziente o indice globale di miglioramento (GII) per il miglioramento o la clearance completa.
2. Valutazione oggettiva: clearance completa (100%) o parziale (75%).
3. Valutazione oggettiva: riduzione media nella conta delle lesioni (numero assoluto o percentuali).

Gli outcome secondari erano invece relativi alla sicurezza e alla soddisfazione del trattamento:

1. Abbandono del trial dovuto agli eventi avversi;
2. Irritazione cutanea;
3. Eventi avversi minori, esclusa l'irritazione cutanea;
4. Outcome estetici: cambiamenti estetici, incluse pigmentazione e cicatrici.

Nella revisione sono stati inclusi 83 trial clinici randomizzati (RCT) per un totale di 10.036 partecipanti. Gli RCT hanno considerato 18 trattamenti farmacologici topici, 1 trattamento farmacologico orale, 2 trattamenti fisici distruttivi e 3 chimico-fisici distruttivi, inclusa la PDT. Nella maggior parte degli studi mancavano le descrizioni di alcuni dettagli metodologici, come la generazione delle sequenze di randomizzazione o l'appropriatezza dell'allocatione, e nella metà di tutti gli RCT vi era un rischio elevato di bias nel riportare tutti i risultati ottenuti. Gli Autori riferiscono che il

confronto tra gli studi è stato difficile a causa dei molteplici parametri utilizzati per riportare gli outcome di efficacia e sicurezza e per i limiti statistici. Non sono inoltre stati riscontrati dati sulla possibile riduzione del carcinoma a cellule squamose.

Per quanto attiene all'outcome primario "clearance completa", questi i risultati ottenuti dai diversi trattamenti.

- Diclofenac al 3% in 2,5% di acido ialuronico, che si è dimostrato circa 2,5 volte superiore (Rischio Relativo [RR] 2,46; IC95% 1,66-3,66; 3 studi con 420 partecipanti) (Figura 8);
- Imiquimod al 5%, che si è dimostrato 7,7 volte superiore (RR 7,70; IC95% 4,63-12,79; 9 studi con 1.879 partecipanti);
- Ingenolo mebutato allo 0,025% e allo 0,05%, che si è dimostrato 4,5 volte superiore (RR 4,50; IC95% 2,61-7,74; 2 studi con 456 partecipanti) (Figura 9).
- Anche per il trattamento delle lesioni individuali, con la PDT si sono registrati risultati significativamente superiori rispetto al placebo, utilizzando diversi foto sensibilizzanti. In particolare, per la PDT con metilaminolevulinato (MAL) si è attestata una performance di circa 4,5 volte superiore rispetto al placebo (RR 4,46; IC95% 3,17-6,28; 5 studi con 482 partecipanti).

I rischi comparativi corrispondenti in termini di numero di partecipanti che hanno manifestato una clearance completa per 1.000 sono stati:

- 313 per diclofenac al 3% rispetto a 127 con acido ialuronico al 2,5%;
- 371 con imiquimod al 5% rispetto a 48 col placebo;
- 331 con ingenolo mebutato rispetto a 73 con crema inerte;
- 527 col trattamento MAL-PDT rispetto a 89 e 147 con placebo-PDT.

Un numero notevole di partecipanti ha abbandonato i vari studi a causa degli eventi avversi. Essi si sono verificati in 144 partecipanti su 1.000 di coloro che hanno utilizzato diclofenac al 3% in 2,5% di acido ialuronico rispetto a 40 partecipanti su 1.000 di coloro che hanno utilizzato acido ialuronico al 2,5% da solo e in 56 partecipanti su 1.000 che hanno utilizzato imiquimod al 5% rispetto a 21 su 1.000 di coloro che hanno fatto uso del placebo.

In base alla valutazione dei medici

ricercatori e a quella di ciascun partecipante, il trattamento con imiquimod e la PDT hanno determinato outcome migliori dal punto di vista

estetico rispetto alla crioterapia.

Gli Autori concludono quindi che: per le lesioni individuali, la PDT appare più

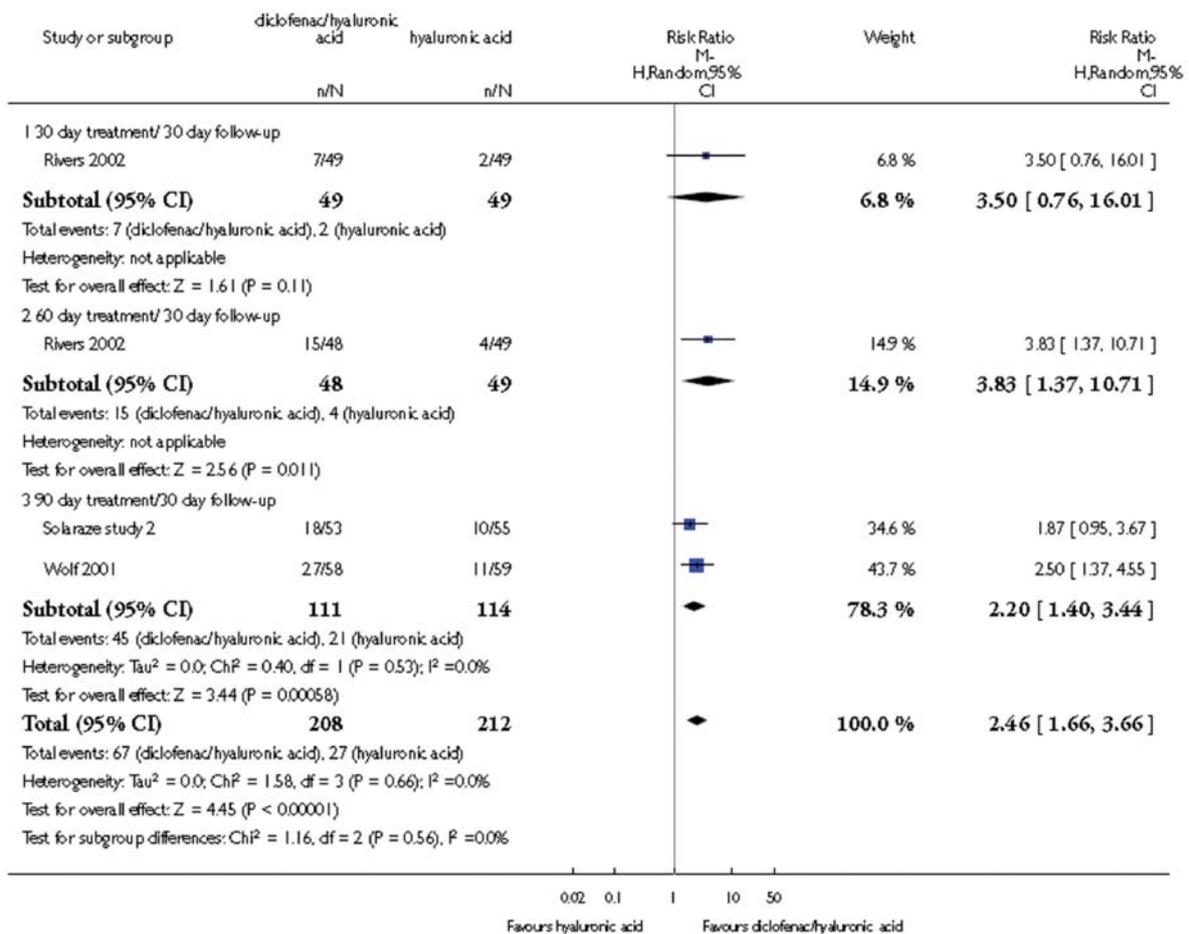
TABELLA 7

PANORAMICA DEGLI EVENTI AVVERSI (AE) - SPERIMENTAZIONI COMBinate DI FASE III - TRONCO ED ESTREMITÀ

SAFETY PARAMETER	INGENOLO MEBUTATO 0,015% GEL (N = 274)	VEICOLO DI CONTROLLO (N = 271)
Pazienti con uno o più AE	75 (33,3%)	63 (27,2%)
Pazienti con uno o più AE legati al trattamento	29 (12,9%)	2 (0,9%)
Pazienti con uno o più SAE	8 (3,6%)	12 (5,2%)
Pazienti con uno o più AE che hanno causato la sospensione del farmaco di studio	1 (0,4%)	0 (0%)
Pazienti con uno o più AE che hanno causato il ritiro dallo studio	0 (0%)	1 (0,4%)

FIGURA 8

CONFRONTO DICLOFENAC AL 3% IN 2,5% DI ACIDO IALURONICO VS. ACIDO IALURONICO AL 2,5%.
OUTCOME: CLEARANCE COMPLETA (TUTTE LE LESIONI) [12]



efficace e in grado di garantire un migliore outcome estetico rispetto alla crioterapia¹. Per i trattamenti “field-directed”, il diclofenac, l’imiquimod e l’ingenolo mebutato hanno tutti un’efficacia simile, ma differiscono in termini di eventi avversi ed outcome estetici ad essi associati. Emerge quindi la necessità di più confronti diretti tra questi trattamenti per determinare in maniera ottimale quale sia il miglior approccio terapeutico per la AK.

Un aggiornamento della revisione Cochrane appena descritta è stato pubblicato [13] dagli stessi Autori nel marzo 2013 sotto forma di metanalisi network. Il razionale di questo lavoro nasce dal già discusso problema circa il fatto che le conclusioni delle metanalisi pair-wise degli interventi per la AK sono limitate, a causa dell’assenza di confronti diretti tra alcuni interventi. Per questo motivo Gupta e coll. hanno condotto una network metanalisi al fine di determinare l’efficacia relativa dei seguenti 8 trattamenti: la PDT con 5-ALA, la crioterapia (CRYO), il diclofenac al 3% in acido ialuronico al 2,5% (DCF/HA), il 5-FU allo 0,5% o al 5%, l’imiquimod (IMI) al 5%, l’ingenolo mebutato (IMB), la MAL-PDT e il placebo (incluso il placebo-PDT). Criteri di inclusione per la ricerca di RCT pubblicati fino all’aprile 2012 sono stati: studi a gruppi paralleli con partecipanti non immunosoppressi che riportassero la clearance completa dei partecipanti e che confrontassero almeno 2 dei trattamenti sopra citati.

Nella tabella 8 sono riportati il numero di studi selezionati e il numero totale di

partecipanti suddivisi per tipo di trattamento.

Considerato il calcolo delle probabilità e gli odds ratio dei risultati, ottenuti applicando un modello Bayesiano, è emerso il seguente ranking degli interventi: 5-FU > ALA-PDT ~ IMI ~ IMB ~ MAL-PDT > CRYO > DCF > placebo. Tale ranking è stato quindi ottenuto sulla base dei dati attualmente disponibili inerenti la clearance completa dei partecipanti dai RCT e dal modello di analisi utilizzato (Tabella 9).

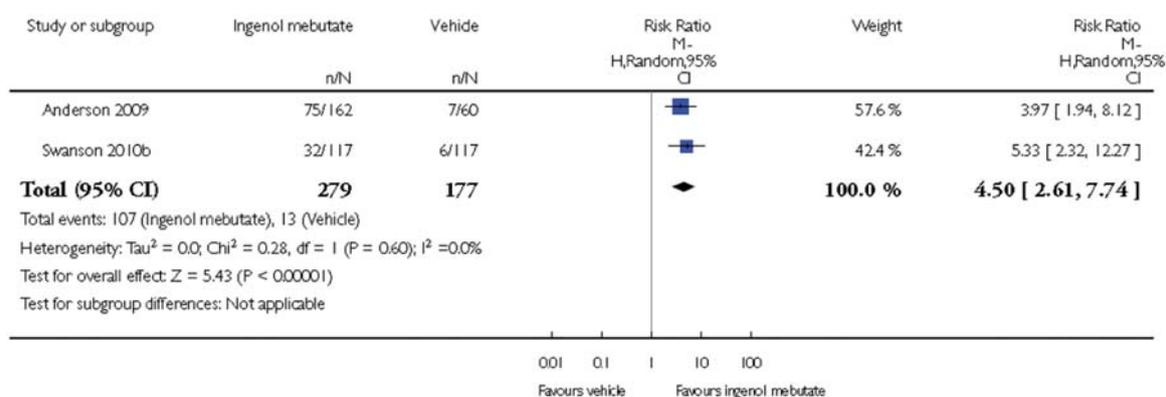
Contestualizzando tali risultati alle disponibilità terapeutiche presenti in Italia, il ranking diverrebbe il seguente: IMI ~ IMB ~ MAL-PDT > CRYO > DCF > placebo. Di conseguenza, l’ingenolo mebutato (IMB) appare essere il farmaco più efficace al pari di IMI e MAL-PDT.

Un interessante dato è fornito dall’analisi degli studi relativi alla localizzazione delle lesioni da AK, dai quali emerge come la sede anatomica delle lesioni influenzi l’efficacia dei diversi trattamenti.

Prendendo infatti in considerazione esclusivamente i dati relativi all’efficacia sulla regione viso e cuoio capelluto, gli Autori hanno condotto un’analisi di sensibilità, che ha mostrato che l’efficacia relativa di IMB 0,015% supera quella di IMI. Nessun altro prodotto in commercio in Italia è stato inserito in questa sub-analisi, in assenza di dati specifici su questa localizzazione. Il ranking di efficacia per la AK su viso e cuoio capelluto diventa pertanto IMB>IMI>Placebo.

FIGURA 9

CONFRONTO INGENOLO MEBUTATO (PEP005) VS. CREMA INERTE. OUTCOME: CLEARANCE COMPLETA (TUTTE LE LESIONI) [12]



¹In realtà la PDT viene utilizzata in Italia per lesioni “field-directed”.

TABELLA 8

NUMERO DI STUDI SINGOLI O POOLED E NUMERO TOTALE DI PARTECIPANTI PER CIASCUN TRATTAMENTO CONSIDERATO [13]		
TIPO DI TRATTAMENTO	NUMERO DI STUDI	NUMERO TOTALE DI PARTECIPANTI
0,5% 5-FU	4	169
5% 5-FU	2	44
ALA-PDT	6	739
CRYO	2	174
DCF/HA	5	299
IMI	14	1411
IMB	3	560
MAL-PDT	7	557
Placebo	32	2520

5-FU: fluorouracile, ALA-PDT: terapia fotodinamica con acido aminolevulinico; CRYO: crioterapia; DCF/HA: diclofenac/acido ialuronico; IMI: imiquimod; IMB: ingenolo mebutato; MAL-PDT: metil aminolevulinato.

TABELLA 9

RANKING BASATO SULLE PROBABILITÀ CALCOLATE [13]

Rank (probability ¹)	5-FU 0.5%	5-FU 5.0%	ALA-PDT	CRYO	DCF/HA	IMI 5.0%	IMB	MAL-PDT	Placebo
All studies	2 (86%)	1 (94%)	3 (52%)	7 (53%)	8 (97%)	4 (42%)	5(27%)/6 (29%)	6 (40%)	9 (100%)
Head region only	2 (74%)	1 (91%)	3(37%)/4(34%)	7 (60%)	--	4 (32%)/5 (34%)	3(30%)	6 (45%)	8 (100%)
Non-head region only	--	--	--	--	--	1 (94%)	2 (89%)	--	3 (94%)
Head and non-head regions	--	--	--	--	3 (91%)	1 (100%)	2 (91%)	--	4 (99%)
Double-blind only ²	1 (93%)	--	2 (41%)	--	6 (96%)	3 (38%)	5 (45%)	3-4 (28%)	7 (100%)
Assessment between week 4 and 12	2 (43%)	1 (81%)	4 (45%)	7 (35%)	8 (73%)	3 (37%)	6 (30%)	5 (28%)	9 (98%)
Assessment between week 13 and 24	--	1 (98%)	2 (53%)	--	5 (98%)	3 (43%)	--	4 (64%)	6 (100%)
All lesions evaluated only ³	2 (64%)	1 (68%)	3 (34%)	7-8 (23%)	8 (61%)	4 (39%)	5 (30%)	6-7 (35%)	9 (98%)
Target lesions only ³	2 (42%)	--	3 (43%)	5 (37%)	7 (88%)	1 (98%)	6 (40%)	4 (29%)	8 (99%)

Relativamente alla localizzazione tronco ed estremità, IMI risulta maggiormente efficace, ma l'utilizzo dell'IMI al di fuori della regione "viso e cranio" non è riportato come indicazione nella scheda tecnica di tale prodotto [14].

In conclusione gli Autori affermano che,

oltre a tali risultati, molti altri fattori dovrebbero essere considerati nella prescrizione di un trattamento per la AK, come la tollerabilità. Inoltre, laddove la compliance del paziente può rappresentare un problema, vanno presi in considerazione trattamenti topici con minori

effetti collaterali e/o una più breve durata di trattamento [13].

CONCLUSIONI

Ingenolo mebutato è un principio attivo estratto dalla pianta *Euphorbia peplus* (*E. peplus*). Il suo meccanismo di azione è caratterizzato da due fasi: la morte cellulare diretta e la risposta immunitaria locale. Il gel a base di ingenolo mebutato è stato **approvato dall'European Medicines Agency (EMA) il 15 Novembre 2012 per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica (AK) non ipercheratosica, non ipertrofica, negli adulti**. Il farmaco è stato studiato per l'applicazione sul campo di cancerizzazione (4-8 lesioni clinicamente evidenti e su un'area contigua di 25 cm²). Ingenolo mebutato non trova limitazioni dettate dalla sede anatomica della/e lesione/i e ne sono disponibili due dosaggi: 150 mcg/g, per viso e cuoio capelluto, e 500 mcg/g, per tronco ed estremità. Il programma clinico di sviluppo del farmaco ha coinvolto 2.405 pazienti, 1.700 dei quali trattati con ingenolo mebutato. I tassi di clearance totale sono risultati significativamente superiori nei soggetti trattati rispetto a coloro che hanno ricevuto placebo: 42,2% vs 3,7% nei pazienti con lesioni su viso e cuoio capelluto e 34,1% vs 4,7% per gli individui con lesioni del tronco e dell'estremità. Gli eventi avversi associati all'uso di ingenolo mebutato sono stati generalmente transitori e di gravità da

lieve a moderata; a causa di tali eventi meno dell'1% dei pazienti si è ritirato dai trial clinici in cui era stato reclutato.

Le evidenze circa l'efficacia e la sicurezza dei diversi competitor di ingenolo mebutato derivano da una recente revisione Cochrane, che ha preso in considerazione: la terapia farmacologica topica a base di diclofenac, imiquimod e lo stesso ingenolo mebutato, la terapia farmacologica orale con retinoidi, la terapia fisica distruttiva (curettage, dermoabrasione e laser resurfacing) e la terapia chimico-fisica distruttiva (peeling, crioterapia o terapia fotodinamica - PDT).

Un aggiornamento della revisione Cochrane appena descritta è stato pubblicato dagli stessi Autori nel marzo 2013 sotto forma di network metanalisi.

Un interessante dato è fornito dall'analisi degli studi relativi alla localizzazione delle lesioni da AK, dai quali emerge come la sede anatomica delle lesioni influenzi l'efficacia dei diversi trattamenti. Prendendo infatti in considerazione esclusivamente i dati relativi all'efficacia sulla regione viso e cuoio capelluto, gli Autori hanno condotto un'analisi di sensibilità, che ha mostrato che nella regione viso e cuoio capelluto l'efficacia relativa di ingenolo mebutato (IMB) 0,015% supera quella di imiquimod 5% (IMI). Nessun altro prodotto in commercio in Italia è stato inserito in questa sub-analisi, in assenza di dati specifici su questa localizzazione. Il ranking di efficacia per la AK su viso e cuoio capelluto diventa pertanto IMB>IMI>Placebo.

Appendice I

Trial clinici di fase III: dati circa la soddisfazione del trattamento e la preoccupazione della malattia

SODDISFAZIONE DEL TRATTAMENTO

Il questionario sulla soddisfazione per il trattamento con i medicinali (TSQM), è stato somministrato al Giorno 57.

Il TSQM è uno strumento a 14 voci, autosomministrato e con quattro domini (Allegati al documento per maggiori informazioni):

- efficacia: capacità di prevenire o curare la malattia, capacità di alleviare i sintomi, tempo necessario ai farmaci per iniziare a funzionare; tre voci;
- effetti collaterali: gli effetti collaterali interferiscono con la funzionalità fisica, fastidio causato dagli effetti collaterali, gli effetti collaterali interferiscono con la funzione mentale, grado di soddisfazione complessiva sull'impatto degli effetti collaterali; cinque voci;
- comodità: comodità di somministrazione, facilità/difficoltà di programmazione, facilità/difficoltà a seguire il programma; tre voci;
- soddisfazione complessiva; tre voci.

Ogni voce è valutata in base a una scala di tipo Likert, ricorrendo a una gamma di risposta a 5 o 7 punti. I punteggi di dominio vengono trasformati in una scala da 0 a 100, dove i punteggi più alti indicano una maggiore soddisfazione.

PREOCCUPAZIONE PER LA MALATTIA

La preoccupazione dei pazienti per la loro malattia della pelle è stata esaminata con lo "Skindex-16", indagine dermatologica, al baseline e nei Giorni 8, 29, e 57. Skindex-16 è una versione ridotta di una pagina dello strumento "Skindex", per la misurazione della qualità di vita, che con precisione e sensibilità misura quanto i pazienti siano infastiditi dalla loro malattia della pelle (vedi documenti di supporto con Allegati). Lo strumento contiene tre domini:

- i sintomi (quattro voci): prurito, bruciore o pizzicore, dolore e irritazione dell'area di pelle colpita;
- le emozioni (sette voci): persistenza/recidiva di malattia della pelle, preoccupazione per lo stato e l'aspetto della pelle, frustrazione, imbarazzo, fastidio, sentirsi depressi per lo stato della pelle;
- le conseguenze (cinque voci): effetti dello stato della pelle sulle interazioni con gli altri, sul desiderio di stare tra la gente, sulle attività quotidiane, difficoltà nel dimostrare affetto, lavorare o fare ciò che piace al paziente.

Queste voci sono valutate tramite una scala a 7 punti, che va da 0 = mai infastidito a 6 = sempre infastidito. Come il TSQM, le risposte vengono trasformate mediante una scala da 0 a 100, dove i punteggi più elevati indicano una maggiore preoccupazione.

Appendice II

Score composito delle risposte cutanee locali (Local Skin Responses - LSRs) utilizzato negli studi combinati

Una scala di classificazione LSR fotografica e descrittiva è stata sviluppata su richiesta della FDA, con l'assistenza di dermatologi esperti. L'area di trattamento selezionata è stata valutata per LSR al *baseline* (Giorno 1 pre-dose) e nel corso di ogni visita successiva (Giorni 4, 8, 15, 29 e 57 negli studi; Giorni 3, 8, 15, 29, e 57 negli studi su tronco ed estremità. La scala di classificazione LSR ha adottato un sistema di punteggio da 0 a 4 per ogni categoria, da valutare con fotografie e definizioni di ciascun grado.

Queste le categorie di LSR valutate:

1. eritema
2. gonfiore
3. desquamazione
4. vescicole/pustole
5. erosione/ulcerazione
6. formazione di croste

Il punteggio LSR composito viene definito come la somma di ogni singolo grado di LSR e varia da 0 a 24.

Le LSR non sono state registrate come eventi avversi e sono state valutate separatamente.

Appendice III

Endpoint di sicurezza valutati negli studi combinati

EVENTI AVVERSI (AE)

Gli eventi avversi sono stati definiti come qualsiasi evento clinico imprevisto osservato in un paziente al quale è stato somministrato il farmaco di studio e che non ha necessariamente un rapporto causale con il trattamento stesso. Tutti gli AE avvenuti durante lo studio, dal Giorno 1 al Giorno 57, sono stati singolarmente registrati nel CRF.

La gravità di un AE clinico è stata valutata dal ricercatore in base alle seguenti definizioni, con documentazione di supporto per il livello massimo di gravità:

- lieve: consapevolezza del segno o sintomo, ma facilmente tollerato;
- moderato: disagio sufficiente a causare interferenze con le attività abituali;
- grave: invalidante con incapacità di lavorare o svolgere le attività abituali;
- non applicabile: evento 'tutto o niente, non classificabile.

Gli eventi avversi sono riassunti nella Classificazione sistemica organica (SOC) per termine preferenziale.

EVENTI AVVERSI CORRELATI AL TRATTAMENTO (TRAE)

Il rapporto tra l'AE e il farmaco di studio è stato valutato dal ricercatore in base ai seguenti criteri definiti come da sperimentazione clinica:

- Certo:
 1. comparso dopo un tempo ragionevole in seguito alla somministrazione del farmaco di studio;
 2. conclusosi/migliorato in seguito alla sospensione del farmaco di studio;
 3. ragionevolmente spiegabile da caratteristiche note del farmaco di studio.
- Probabile:
 1. comparso dopo un tempo ragionevole in seguito alla somministrazione del farmaco di studio;
 2. conclusosi/migliorato in seguito alla sospensione del farmaco di studio;
 3. non ragionevolmente spiegabile da caratteristiche note dello stato clinico del paziente.
- Possibile:
 1. comparso dopo un tempo ragionevole in seguito alla somministrazione del farmaco di studio, ma potenzialmente dovuto allo stato clinico del paziente o ad altre terapie somministrate al paziente.
- Non correlato:
 1. rapporto temporale o stato clinico del paziente tali da escludere o quasi qualsiasi correlazione tra l'AE e la somministrazione del farmaco.

EVENTI AVVERSI GRAVI (SAE)

Il SAE è stato definito come qualsiasi evento medico negativo che abbia comportato:

- decesso;
- pericolo di vita (paziente a rischio immediato di decesso);
- ricovero ospedaliero oppure prolungamento del ricovero in corso;
- disabilità/incapacità persistente o importante;
- anomalia congenita/difetto alla nascita;

- qualsiasi altro evento clinicamente rilevante.

Gli eventi avversi gravi sono stati registrati a partire dal momento del consenso informato fino al Giorno 57 o, se il paziente si è ritirato prima, per 30 giorni dopo l'ultima dose del farmaco di studio.

PIGMENTAZIONE E CICATRICI

La pigmentazione e la presenza di cicatrici sono state valutate in base alla presenza e alla gravità. I livelli di pigmentazione e di presenza di cicatrici nel Giorno 57 sono stati riassunti in termini di miglioramento, nessun cambiamento, aggravato o non valutabile in base alla situazione iniziale, con il ricorso a statistiche descrittive. Il miglioramento o peggioramento della pigmentazione rispetto allo stato iniziale è stato valutato in base a una scala da 0 a 3; il grado "non valutabile" si riferisce all'assenza di mutamenti della situazione.

Tabella di classificazione per ipopigmentazione:

- assente o di colore invariato rispetto alla cute intorno all'area di trattamento;
- minore pigmentazione della pelle intorno all'area di trattamento;
- minore pigmentazione rispetto al colore originale della pelle (parte interna del braccio);
- depigmentazione - simile a vitiligine o bianco luminoso.

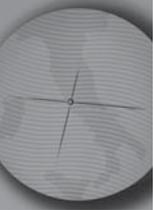
Tabella di classificazione per l'iper-pigmentazione:

- assente o di colore invariato rispetto alla cute intorno all'area di trattamento;
- disomogenea/a macchie e più scura rispetto alla pelle intorno all'area di trattamento;
- marrone omogeneo più scuro all'interno dell'area di trattamento;
- pigmento scuro che si estende al di fuori dell'area di trattamento.

Le cicatrici nella zona del trattamento sono state valutate come assenti, limitate all'area di trattamento, diffuse in tutta l'area di trattamento. Se presente, la cicatrice è stata ulteriormente valutata come atrofica, ipertrofica o cheloide.

Bibliografia

- [1] Hartwell JL. Plants used against cancer. A survey. *Lloydia* 1969;32(2):153-205.
- [2] Ogbourne SM, Suhrbier A, Jones B, et al. Antitumor activity of 3-ingenyl angelate: plasma membrane and mitochondrial disruption and necrotic cell death. *Cancer Res.* 2004;64(8):2833-9.
- [3] Challacombe JM, Suhrbier A, Parsons PG, et al. Neutrophils are a key component of the antitumor efficacy of topical chemotherapy with ingenol-3-angelate. *J Immunol.* 2006;177(11):8123-32.
- [4] Cozzi SJ, Ogbourne SM, James C, et al. Ingenol mebutate field-directed treatment of UVB-damaged skin reduces lesion formation and removes mutant p53 patches. *J Invest Dermatol.* 2012;132(4):1263-71.
- [5] European Medicines Agency. Picato - ingenolo mebutato. EMEA/H/C/002275. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002275/WC500135330.pdf (Ultimo accesso: 18 luglio 2013).
- [6] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *Dermatologicals*. Disponibile online: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=D06BX&showdescription=yes (Ultimo accesso: 18 luglio 2013).
- [7] Siller G, Gebauer K, Welburn P, Katsamas J, Ogbourne SM. PEP005 (ingenol mebutate) gel, a novel agent for the treatment of actinic keratosis: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicentre, phase IIa study. *Australas J Dermatol.* 2009;50(1):16-22.
- [8] Anderson L, Welburn P. Maximum tolerated dose of PEP005 topical gel for the treatment of actinic keratosis. Paper presented at American Academy of Dermatology Summer Meeting, August 2-5, 2007, New York, NY, USA.
- [9] Anderson L, Schmieder GJ, Werschler WP, et al. Randomized, double-blind, double-dummy, vehicle-controlled study of ingenol mebutate gel 0.025% and 0.05% for actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(6):934-43.
- [10] Freeman M, Oakley A, Siller G, Rosen R, Salmon P, Spelman L, et al. Study to determine the optimal toler-



- ated regimen of ingenol mebutate (PEP005) gel for actinic keratosis of the face or face and scalp. Poster P2010 presented at: Summer Academy 08, American Academy of Dermatology Meeting; July 30-August 3, 2008; Chicago, IL.
- [11] Spencer J. Multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, dose-ranging study to evaluate the efficacy and safety of PEP005 (ingenol mebutate) gel 0.005%, 0.01%, and 0.015% when used to treat actinic keratoses on the head [abstract no. P2913]. *J Am Acad Dermatol* 2010 Mar; 62 (3 Suppl. 1): AB105.
- [12] Gupta AK, Paquet M, Villanueva E, Brintnell W. Interventions for actinic keratoses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004415.
- [13] Gupta AK, Paquet M. Network meta-analysis of the outcome "participant complete clearance" in non-immunosuppressed participants of eight interventions for actinic keratosis: a follow-up on a Cochrane review. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):250-9.
- [14] European Medicines Agency. Relazione Pubblica di Valutazione Europea (EPAR). Aldara - sintesi destinata al pubblico. Disponibile online: http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000179/WC500023123.pdf (Ultimo accesso: 25 giugno 2013).



Valutazione farmacoeconomica di Ingenolo mebutato nel trattamento della cheratosi attinica nella prospettiva del Servizio Sanitario Italiano

Giorgio L. Colombo, Sergio Di Matteo, Giacomo Bruno, Ketty Peris

Al fine di documentare l'impatto sia in termini finanziari sia in termini di costi e conseguenze dell'introduzione di Ingenolo mebutato nella prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sono state condotte due analisi farmacoeconomiche:

- Analisi di costo-utilità
- Analisi di impatto sul budget

ANALISI DI COSTO-UTILITÀ

Materiali e metodi

Obiettivo del presente lavoro è quello di valutare tramite lo sviluppo di un modello decisionale ad albero (decision tree model), l'impatto in termini di costo-efficacia - dove l'efficacia è stata espressa in termini di utilità ossia di costo per QALYs (*Quality Adjusted Life Years*) - generato dal trattamento di pazienti affetti da cheratosi attinica con differenti strategie di trattamento tra cui ingenolo mebutato gel (Picato®), di prossima introduzione nel mercato italiano.

Struttura del modello

I trattamenti considerati nell'analisi includono le terapie di prima scelta a carico del SSN, nella reale pratica clinica, per il trattamento della cheratosi attinica in Italia [1]. Il modello è stato impostato, quindi, considerando le seguenti alternative di trattamento per pazienti con cheratosi attinica:

1. Picato® 150 microgrammi/g: 1 somministrazione/die per 3 giorni consecutivi [2];
2. Picato® 500 microgrammi/g: 1 somministrazione/die per 2 giorni consecutivi [2];
3. Crioterapia: 3 sedute per ciclo di terapia [3];
4. Terapia fotodinamica (MAL-PDT): 2 sedute a distanza di una settimana [4,5].

Il modello nei suoi elementi fondamentali viene presentato in Fig. 1. La logica del modello è stata impostata per includere le probabilità che il paziente, una volta trattato possa sviluppare la recidiva ed incorrere in eventi avversi con conseguenti incrementi nei costi sanitari.

Il modello decisionale simula, in virtù dei dati di efficacia considerati, lo spostamento di 100 ipotetici pazienti con cheratosi attinica all'interno dei diversi stati di salute per i quattro trattamenti presi in analisi come illustrato nella figura 1, in un orizzonte di 24 mesi di simulazione. Tale periodo è stato scelto perché ritenuto sufficiente per descrivere costi, benefici (outcome di salute) ed eventi avversi associati all'utilizzo delle terapie, ed è stato applicato uno sconto di attualizzazione su costi e conseguenze (QALYs) del 3%.

Dati di efficacia e utilità

In Tab. 1 vengono mostrate le probabilità di efficacia espressa in complete clearance, recidiva e di subire eventi avversi per le 4

strategie considerate. In assenza di studi head to head dei trattamenti messi a confronto, i dati di efficacia sono stati ottenuti attraverso una network metanalisi [6] condotta secondo il metodo Bayesiano sviluppato in WinBUGS, secondo un approccio validato dalla comunità scientifica internazionale e presentato allo SMC (Scottish Medicines Consortium). Nell'analisi di sensibilità sono state considerate anche le probabilità di complete clearance ricavate dagli studi registrativi dei trattamenti oggetto d'indagine [7-9]. Il dato di efficacia è il driver dello spostamento dei pazienti all'interno degli stati di salute inseriti nel modello decisionale. Infine, ad ogni stato di salute è stata associata la qualità della vita, in base ai dati riportati in Tab. 1.

Consumo di risorse e valutazione dei costi

Nella definizione dei costi si sono inseriti solo i costi sanitari diretti, ovvero quelli

connessi al trattamento (farmaci e prestazioni ambulatoriali) e quelli derivanti dalla diagnosi della patologia. Le voci di costo considerate nel modello e la loro valorizzazione sono elencate nella Tab. 2. Per Ingenolo mebutato (Picato®) è stato considerato il prezzo al pubblico proposto dall'Azienda [15] al netto dell'IVA e delle riduzioni stabilite con le Determinazioni AIFA del 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006. Il costo del Metvix® (acido metil-aminolevulenoico), farmaco di classe H, utilizzato per effettuare la terapia fotodinamica (PDT) è stato calcolato considerando il prezzo di cessione al SSN al netto delle riduzioni AIFA, considerando il consumo di una confezione/paziente per un ciclo standard di trattamento (due sedute) [4,5].

I costi unitari di una seduta di crioterapia e di terapia fotodinamica sono stati monetizzati facendo riferimento alle tariffe delle prestazioni ambulatoriali secondo Nomenclatore Tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale [11-12].

FIGURA 1

MODELLO DECISIONALE PER PAZIENTI CON CHERATOSI ATTINICA

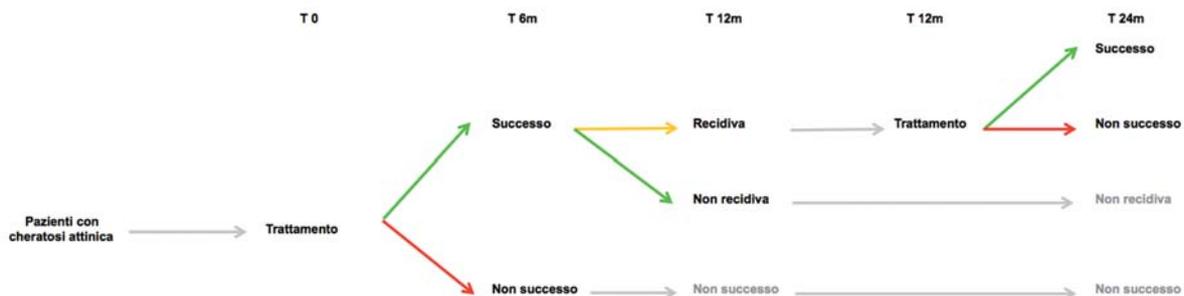


TABELLA 1

DATI DI EFFICACIA[6] E UTILITÀ [10]

Terapie	Probabilità di		%incidenza eventi
	complete clearance	Probabilità di recidiva	avversi
Ingenolo mebutato (150 mcg/g): 1/die (3 gg)	62,58%	53,90%	31,25%
Ingenolo mebutato (500 mcg/g): 1/die (2 gg)	40,09%	50,00%	35,11%
Crioterapia	29,16%	90,00%	41,68%
MAL-PDT	94,97%	24,00%	65,89%

Stati di salute	Utilità
Complete clearance durante il trattamento	1,000
Stato patologico (CA)	0,998
Disutilità associata agli eventi avversi	0,085

Risultati dell'analisi di costo-utilità

Il trattamento con Crioterapia rappresenta in virtù del costo inferiore rispetto alle strategie proposte, il trattamento di riferimento nell'analisi di costo efficacia. Dai risultati del modello decisionale (Tab. 3) emerge che il costo di Ingenolo mebutato in entrambe le formulazioni considerate, è considerevolmente inferiore al trattamento con MAL-PDT. Analizzando i dati di efficacia, analogamente a quanto accade per i costi, i trattamenti di confronto presentano valori crescenti di efficacia rispetto alla crioterapia. Combinando i dati di costo ed efficacia media per paziente, otteniamo i valori sintetici di ICER sempre riportati in Tab. 3. La strategia Picato® 0,015% (150 microgrammi/g) risulta essere la preferibile dal punto di vista farmaco-economico grazie al valore di costo per QALYs pari a € 6.852.

Analisi di sensibilità

L'analisi 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.

L'analisi di sensibilità ad una via (Tab. 4 - Fig. 2) conferma la validità del caso base. Pur modificando le ipotesi e le stime sottostanti l'analisi i risultati non subiscono rilevanti cambiamenti. È dunque possibile confermare la robustezza dei risultati di base.

Analisi di impatto sul budget

È stata infine impostata una Budget impact Analysis per fornire, oltre al dato di costo incrementale per unità di efficacia (incremental cost-effectiveness ratio) anche il valore dell'impatto finanziario della nuova tecnologia (Picato®) sul sistema sanitario italiano. Il decisore pubblico ha infatti interesse a conoscere non solo il *value for money* di una nuova terapia, ma anche il suo impatto in termini assoluti sul budget gestito (BIA – Budget Impact Analysis).

Per realizzare l'analisi è stato necessario considerare i seguenti aspetti:

- definizione della popolazione campione sulla base dei dati epidemiologici presenti in letteratura;
- definizione del pattern prescrittivo sulla base delle alternative terapeutiche maggiormente in uso in Italia;
- analisi di impatto sul budget mettendo a confronto lo scenario prescrittivo corrente e quello futuro, dopo l'introduzione sul mercato di ingenolo mebutato.

Sulla base dello studio Praktis [13] (capitolo 1), la prevalenza della CA in Italia è circa l'1,4% della popolazione sopra i 45 anni (402.948 soggetti circa), e solo lo 0,3% dell'intera popolazione italiana ha avuto una diagnosi di cheratosi attinica (181.879 soggetti circa) [13]. Le cause sono prevalentemente legate alla mancanza di informazione sulla patologia e alla scarsa attitudine alla prevenzione dermatologica della popolazione italiana. Da una ricerca condotta nell'ottobre 2012 risulta, infatti, che solo il 28%

TABELLA 2

PARAMETRI DI COSTO DEL MODELLO

Terapie	Unità posologiche della confezione	Prezzo/Confezione o prestazione	€/ unità	N. unità	Rx costo / paziente	Source
Ingenolo mebutato (0.015%): 1 x daily (3 days)	3	€ 102,37	€ 34,12	3	€ 102,37	Leo Pharma, data on file Febbraio 2013
Ingenolo mebutato (0.05%): 1 x daily (2 days)	2	€ 229,11	€ 114,56	2	€ 229,11	
Crioterapia	1	€ 15,35	€ 15,35	3	€ 46,05	Cod. 85.30.1 PRESTAZIONI di ASSISTENZA SPECIALISTICA AMBULATORIALE (Supplemento ordinario n. 8 alla GAZZETTA UFFICIALE Serie generale - n. 23 del 28/01/2013.
MAL- PDT	1		€ 398,11	1	€ 398,11	
MAL- PDT	1		€ 398,11	1	€ 398,11	FARMADATI+Cod 80.3.4 del 28/6/2012 -PRESTAZIONI DI ASSISTENZA SPECIALISTICA AMBULATORIALE - NOMENCLATORE TARIFFARIO DPCA n.99 del 06/12/2010 (revisione del 18/10/2011); http://www.asplazio.it/aspl_online/att_territoriale/files/ias/nomenclatore/Tariffario_2_8_06_2012.pdf - ultimo accesso 25/02/2013
Amoxicillina		€ 7,90				Liste di trasparenza AIFA 15 Marzo 2013
claritromicina		€ 2,78				
Costo trattamento eventi avversi con antibiotici		€ 5,34				
Costo contatto MMG	1				€ 23,00	Prestazioni ospedaliere tariffe ambulatorio REGIONE EMILIA ROMAGNA 2013
Costo contatto Dermatologo	1				€ 23,00	
Primary care MMG	1				€ 23,00	
Secondary care Dermatologist	1				€ 23,00	

TABELLA 3

RISULTATI DEL MODELLO: COSTO PER QALYS DELLE DIVERSE ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

Trattamento	Costo medio per paziente	Efficacia (QALYs) media per paziente	Delta costo	Delta Efficacia (QALYs)	ICER
Crioterapia	€ 42,08	0,930			
Ingenolo mebutato (0.05%): 1 x daily (2 days)	€ 143,58	0,933	€ 102	0,003	€ 36.360
Ingenolo mebutato (0.015%): 1 x daily (3 days)	€ 80,07	0,936	€ 38	0,006	€ 6.852
MAL-PDT	€ 244,67	0,939	€ 203	0,009	€ 23.672

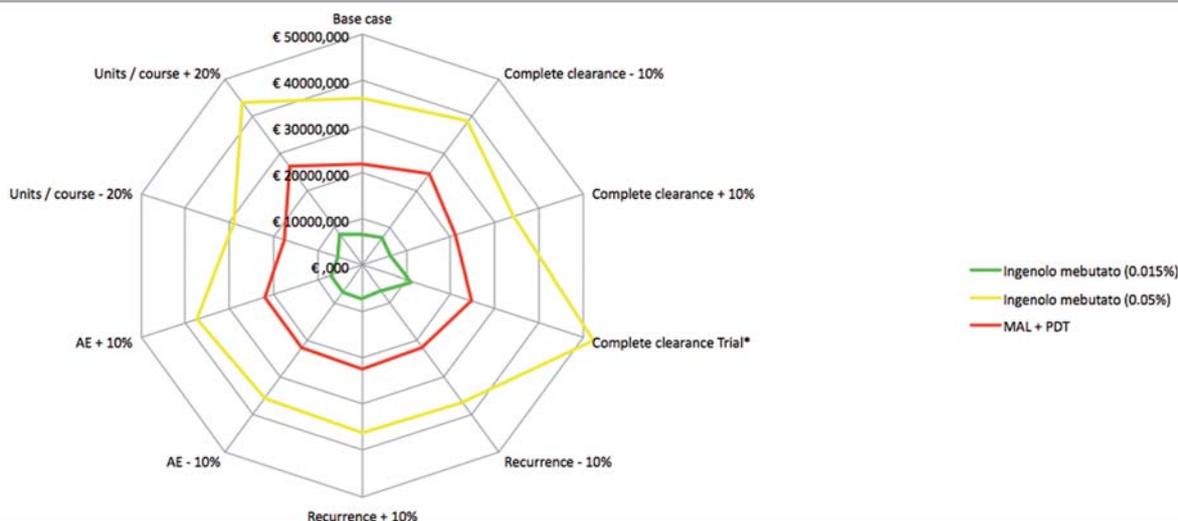
TABELLA 4

RISULTATI: ANALISI DI SENSIBILITÀ

Trattamento	Base case	Probabilità di complete clearance - 10%	Probabilità di complete clearance + 10%	Probabilità di complete clearance Trial*	Probabilità di recurrence - 10%	Probabilità di recurrence + 10%	% Eventi avversi - 10%	% eventi avversi + 10%	N. unità / tratt - 20%	N. unità / tratt + 20%
Crioterapia										
Ingenolo mebutato (0.05%): 1 x daily (2 days)	€ 36.360	€ 38.681	€ 34.353	€ 52.306	€ 36.683	€ 36.052	€ 35.535	€ 37.224	€ 29.036	€ 43.684
Ingenolo mebutato (0.015%): 1 x daily (3 days)	€ 6.852	€ 7.375	€ 6.407	€ 10.992	€ 6.706	€ 6.996	€ 6.851	€ 6.854	€ 5.513	€ 8.192
MAL-PDT	€ 22.086	€ 24.579	€ 21.215	€ 24.695	€ 21.931	€ 22.237	€ 22.086	€ 22.085	€ 17.659	€ 26.512

FIGURA 2

RISULTATI: ANALISI DI SENSIBILITÀ AD UNA VIA



dei soggetti intervistati aveva effettuato una visita dermatologica nei 12 mesi precedenti [14], questo dato è confermato anche dallo studio Praktis in cui si evidenzia come solo il 37% della popolazione italiana abbia effettuato almeno una visita dermatologica nel passato. Dei 181.879 pazienti diagnosticati, solo il 75% riceve un trattamento (136.409 pazienti circa) [13].

La BIA è stata impostata con una valutazione riferita ai singoli anni di simulazione. Sulla base di quanto fin qui esposto, complessivamente circa 136.000 soggetti sono seguiti nel corso dell'anno per un totale di circa 260.000 trattamenti. La crioterapia secondo i dati di mercato, risulta essere la terapia maggiormente impiegata (37%) seguita

dal trattamento topico (32%) e MAL-PDT (14%) [1].

Nell'analisi di impatto sul budget, così come nell'analisi di costo-utilità presentata, sono stati quindi considerati i trattamenti per la CA in regime di rimborsabilità SSN e maggiormente impiegati nella pratica clinica, la crioterapia e la terapia fotodinamica.

Risultati dell'analisi di budget impact

L'analisi di impatto sul budget è stata ottenuta dal confronto dello scenario prescrittivo corrente e futuro, dopo l'introduzione di ingenolo mebutato.

TABELLA 5

BUDGET IMPACT ANALYSIS - POPOLAZIONE CAMPIONE

Popolazione italiana (Rilevazione ISTAT 2011)		60.626.442
Popolazione italiana over 45 anni	ISTAT 2011	28.781.974
% pazienti con cheratosi attinica* over 45	1,40% Naldi L, et al 2006	402.948
% pazienti con AK diagnosticata	0,30% Naldi L, et al 2006	181.879
% pazienti con AK trattati	75,00% Naldi L, et al 2006	136.409
Numero tx medi/anno/paziente	1,9 Peris et Al. 2013	259.178
% trattamenti con Farmaci topici	32% Peris et Al. 2013	81.641
% trattamenti con Cryosurgery	37% Peris et Al. 2013	96.673
% trattamenti con PDT	14% Peris et Al. 2013	37.062
% trattamenti con Ingenolo m (0.015%)	0%	0
% trattamenti con Ingenolo m (0.05%)	0%	0
TOT trattamenti oggetto di indagine		133.736

Nello scenario prescrittivo corrente sono stati considerati i soli trattamenti effettuati con crioterapia e PDT pari a 133.736 – di cui rispettivamente 96.673 trattamenti con crioterapia (72%) e 37.062 con PDT (28%).

Ipotizzando nello scenario base un tasso di penetrazione in un anno del 50% rispetto al mercato di riferimento - Crio e PDT - è stato calcolato l'impatto finanziario sul SSN della nuova tecnologia.

In tale scenario la spesa dell'SSN passerebbe dagli attuali 13,1 Mln ai circa 12,6 Mln con un risparmio di circa € 580,000 (Tab. 6 e Fig. 4), pari al 4,42% dell'attuale spesa.

Al fine di verificare la robustezza dell'analisi di base, sono stati considerati due scenari alternativi ipotizzando un tasso di penetrazione di Picato® rispetto al mercato di riferimento – Crio e PDT - del 40% e 60% -

L'analisi di sensibilità effettuata evidenzia come l'introduzione di Picato® nel mercato di riferimento determina un risparmio sul budget SSN che aumenta all'aumentare del tasso di sostituzione della nuova terapia rispetto alle alternative attualmente disponibili considerate, crioterapia e terapia fotodinamica (PDT).

DISCUSSIONE

La valutazione economica dei farmaci rappresenta uno strumento relativamente

consolidato di supporto alle politiche pubbliche di regolazione del settore farmaceutico. Come noto, uno dei principali risultati di uno studio di costo-efficacia è rappresentato dal costo incrementale per unità di efficacia (incremental cost-effectiveness ratio) di un nuovo farmaco rispetto a terapie eventualmente già disponibili per una patologia. Tale rapporto offre una misura sintetica del valore e dei costi aggiuntivi di un nuovo farmaco.

Il decisore pubblico però richiede non solo di conoscere il value for money di una nuova terapia, ma anche il suo impatto in termini assoluti sul budget gestito (BIA – Budget Impact Analysis). Il motivo dell'interesse dell'impatto sul budget è evidente se si considerano i vincoli finanziari cui sottostanno i decisori pubblici. Inoltre, tali vincoli agiscono nel breve periodo e sono quindi necessarie valutazioni economico-finanziarie riferite ai singoli anni.

L'analisi decisionale, la cui metodologia è stata impiegata nel presente lavoro, rappresenta un sistema per rendere obiettivo il processo decisionale farmaco-economico, sulla base delle probabilità dei risultati clinici e dei costi economici. Questo tipo di analisi facilita il compito di individuare quale alternativa risulti più conveniente in una determinata situazione. L'analisi delle decisioni è pertanto in grado potenzialmente di migliorare il processo decisionale, poiché le nostre capacità decisionali, basate sull'intuizione, sono limitate.

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. L'analisi farmacoeconomica proposta ha quindi evidenziato che la strategia Picato®

(0,015%): 1 x daily (3 days) è cost-effective rispetto alle altre strategie in una coorte ipotetica di pazienti affetti da cheratosi attinica. 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

TABELLA 6

BUDGET IMPACT ANALYSIS

Strategie terapeutiche	Trattamenti annui	Trattamenti annui	COSTI TOTALI	COSTI TOTALI
Cryosurgery	96.673	48.145	€ 4.067.653	€ 2.025.756
MAL+PDT	37.062	18.723	€ 9.068.020	€ 4.580.936
Ingenolo m (0.015%)	0	57.506	€ 0	€ 4.604.425
Ingenolo m (0.05%)	0	9.362	€ 0	€ 1.344.142
TOTALE	133.736	133.736	€ 13.135.673	€ 12.555.260
DELTA (Caso base vs Simulazione)		0		580.413
DELTA% (Caso base vs Simulazione)		0		4,42%

FIGURA 4

BUDGET IMPACT ANALYSIS

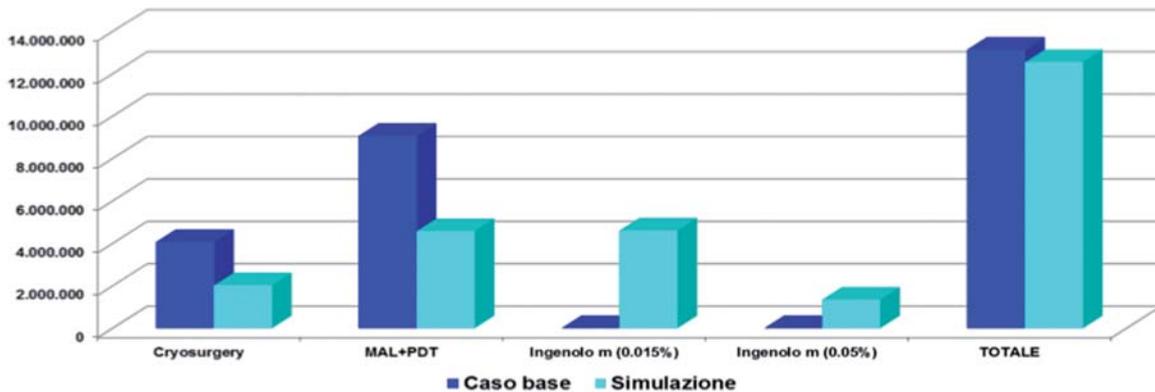


TABELLA 7

RISULTATI ANALISI DI BUDGET IMPACT – ANALISI DI SENSIBILITÀ

Terapie	Scenario corrente	Scenario I (Picato® 40%)	Scenario base(Picato® 50%)	Scenario II (Picato® 60%)
Crioterapia	€ 4.067.653	€ 2.440.592	€ 2.025.756	€ 1.631.859
MAL-PDT	€ 9.068.020	€ 5.440.812	€ 4.580.936	€ 3.599.306
Ingenolo mebutato 150mcg/g	0	€ 3.640.708	€ 4.604.425	€ 5.461.062
Ingenolo mebutato 500mcg/g	0	€ 1.152.122	€ 1.344.142	€ 1.728.183
Totale (euro)	€ 13.135.673	€ 12.674.234	€ 12.555.260	€ 12.420.411
Delta vs Scenario corrente (BIA)		€ 461.439	€ 580.413	€ 715.261

delle scelte razionali ed implementare politiche sanitarie orientate a garantire una maggior qualità dell'assistenza. L'analisi costo-efficacia condotta mostra pertanto come l'utilizzo di Picato® (0,015%) risulti la strategia preferibile rispetto all'attuale terapia di riferimento in quanto più efficace e solo lievemente più costosa come dimostrato dal calcolo degli ICER. L'analisi di sensibilità conferma le indicazioni del caso base in tutti gli scenari proposti. I risultati ottenuti con le variabili testate risultano molto "robusti". L'ipotesi di costo formulata dall'Azienda rende Picato® (0,015%) la strategia farmaco economicamente preferibile nel trattamento dei pazienti affetti da cheratosi attinica. L'analisi di Budget impact, mostra infine che lo spostamento di alcuni pazienti da terapie consolidate quali Crioterapia e MAL-PDT verso Picato® non determina un incremento di spesa per il SSN bensì un risparmio di circa 500 mila euro.

E' opportuno infine sottolineare che in quest'analisi non sono stati considerati

i farmaci topici attualmente in commercio (Aldara® e Solaraze®) per la cheratosi attinica che, sebbene non rappresentino una voce di spesa per il SSN in quanto non rimborsati, possono rappresentare tuttavia un costo che indirettamente impatta sulla spesa complessiva associata alla patologia. Tali trattamenti sono spesso associati, infatti, a problemi di aderenza (vedere capitolo aspetti organizzativi) che possono tradursi in inefficacia terapeutica, generando un consumo di risorse sanitarie pubbliche legate al conseguente ricorso a trattamenti ambulatoriali e/o ospedalieri. Inoltre, nell'analisi non sono stati considerati i costi indiretti come le perdite di produttività, le giornate di lavoro perse a causa della malattia che ricadono sul paziente e sulla collettività. Considerando anche questo tipo di costi, il vantaggio dell'impiego di Picato® risulterebbe essere ampliato in virtù della specifica modalità di somministrazione, rispetto a tutte le altre strategie di trattamento considerate.

Bibliografia

- [1] Peris et Al. Physicians Opinions and Clinical Practice Patterns for AK management in Italy: The AKtual project. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. In press
- [2] RCP Picato
- [3] KS Thomas, MR Keogh-Brown, JR Chalmers, RJ Fordham, RC Holland, SJ Armstrong, MO Bachmann, AH Howe, S Rodgers, AJ Avery, I Harvey and HC Williams. Effectiveness and cost-effectiveness of salicylic acid and cryotherapy for cutaneous warts. *An economic decision model. Health Technology Assessment* 2006; Vol. 10: No. 25.
- [4] G. L. Colombo, S. Chimenti, S. Di Matteo, M. C. Fargnoli, P. Frascione, V. Silipo, K. Peris. Cost-Effectiveness Analysis Of Topical Treatments For Actinic Keratosis In The Perspective Of The Italian Health Care System. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*, volume 145 – 2010
- [5] Nicolò Rivetti, Andrea Carugno, Erica Moggio, Riccardo Giovanni Borroni, Valeria Brazzelli. La terapia fotodinamica: indicazioni e controindicazioni. *Esperienza della Clinica Dermatologica. Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia* 124(4):909-920. Comunicazione all'adunanza del 19 dicembre 2011
- [6] Systematic review and meta-analysis of clinical efficacy and safety of treatment for actinic keratosis (AK): Meta-analysis report. LEO Pharma data on file 2012
- [7] Mark Lebwohl, M.D., Neil Swanson, M.D., Lawrence L. Anderson, M.D., Anita Melgaard, M.Sc.Stat., Zhenyi Xu, M.D., and Brian Berman, M.D., Ph.D. Ingenol Mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med* 2012;366:1010-9
- [8] Pariser D, Loss R, Jarratt M, Abramovits W, Spencer J, Geronemus R, et al. Topical methyl-aminolevulinat

- photodynamic therapy using red light-emitting diode light for treatment of multiple actinic keratoses: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2008 Oct;59(4):569-76.;
- [9] Freeman M, Vinciullo C, Francis D, Spelman L, Nguyen R, Fergin P, et al. A comparison of photodynamic therapy using topical methyl aminolevulinate (Metvix) with single cycle cryotherapy in patients with actinic keratosis: a prospective, randomized study. *J Dermatolog Treat* 2003 Jun;14(2):99-106
- [10] 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
- [11] Cod. 86,30,1 PRESTAZIONI di ASSISTENZA SPECIALISTICA AMBULATORIALE (Supplemento ordinario n. 8 alla GAZZETTA UFFICIALE Serie generale - n. 23 del 28/01/2013.
- [12] Cod 80.3.4 del 28/6/2012_PRESTAZIONI DI ASSISTENZA SPECIALISTICA AMBULATORIALE - NOMENCLATORE TARIFFARIO DPCA n.99 del 06/12/2010 (revisione del 18/10/2011); http://www.asplazio.it/asp_online/att_territoriale/files/sias/nomenclatore/Tariffario_28_06_2012.pdf - ultimo accesso 25/02/2013
- [13] Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi E, La V. 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. *Archives of dermatology* 2006;142(6):722-6
- [14] Actinic Keratoses disease awareness of consumers – Monitoring KPIs - Consumer report – market research: MillwardBrown October 2012. LEOPharma Data on file
- [15] LEO Pharma, data on file Febbraio 2013



Analisi delle conseguenze organizzative dell'introduzione di Ingenolo mebutato nello specifico contesto di cura italiano

Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero, Emanuela Lovato, Chiara Cadeddu, Agostino Mancuso, Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi

L'ADERENZA AI TRATTAMENTI DERMATOLOGICI

L'aderenza ai regimi terapeutici prescritti è fondamentale per il successo del trattamento di patologie dermatologiche [1,2]. Tuttavia, la non aderenza alle prescrizioni mediche è un problema comune in dermatologia [1]; si stima infatti che **da un terzo a metà dei pazienti cui sono stati prescritti trattamenti per un problema dermatologico non sia aderente alla terapia** [1,3]. **La non aderenza in dermatologia** rappresenta, pertanto, un problema di rilevanza primaria e **dipende da diversi fattori**, legati sia al farmaco che al paziente: tra i primi rientrano le **caratteristiche stesse del prodotto, la frequenza di somministrazione e la modalità**, che non di rado è per via topica. L'applicazione di prodotti topici risulta spesso più scomoda rispetto all'assunzione di una terapia orale, perché essi richiedono tempo per una corretta applicazione e comportano anche un certo disagio in quanto non sempre sono facili da usare, possono bruciare, avere cattivo odore e macchiare i vestiti [2,4]. Queste difficoltà, avvertite anche da volontari sani con creme di prova [4,5], sono maggiormente sentite dai pazienti anziani, per i quali spesso l'applicazione di un trattamento topico non è semplice a causa di limitazioni fisiche, come disturbi della vista, problemi articolari o affaticamento [2]. Anche istruzioni ambigue e soggettive possono determinare un non corretto uso dei farmaci topici e questo problema può essere particolarmente importante in pazienti con un basso tasso di alfabetizzazione [2]. **Tra i motivi di non aderenza associati al paziente vi sono le aspettative riguardo al trattamento, le precedenti esperienze degli effetti terapeutici,**

gli effetti collaterali e la possibilità di avere ruolo attivo nelle decisioni che riguardano il trattamento [2,4,5].

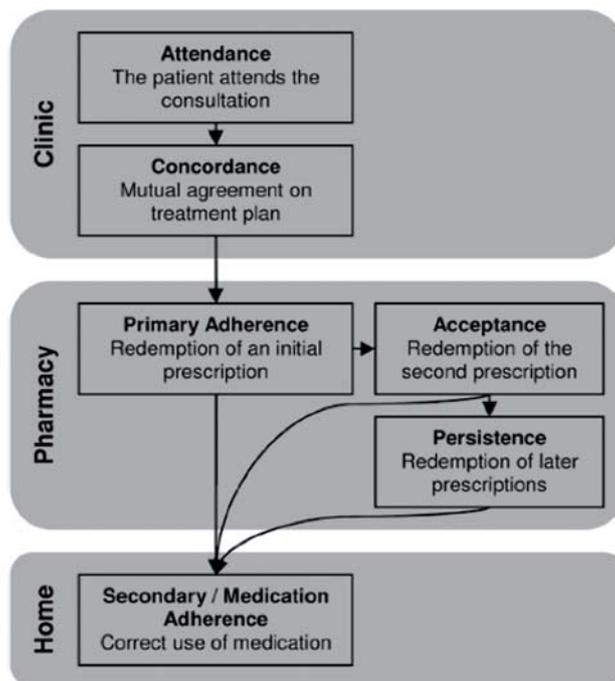
Gli studi di aderenza in dermatologia, tuttavia, sono meno rappresentati rispetto ad altre aree della medicina [3,2], anche perché studiare l'aderenza in quest'ambito può essere impegnativo [1,3,5] e, oltre a ciò, i metodi tradizionali di self-report dei pazienti tendono a sovrastimarla. Un aiuto potrebbe derivare dagli strumenti di monitoraggio elettronico, che possono migliorare la valutazione dell'aderenza, ma non tutti i farmaci topici sono compatibili con l'uso di contenitori monitorati elettronicamente che, tra l'altro, non sono stati ampiamente studiati in dermatologia [3]. **Nei trial clinici disponibili, inoltre, una riduzione dell'aderenza a trattamenti topici in ambito dermatologico sembra essere una costante**, nonostante i pazienti di questi studi siano tipicamente più motivati e possano avere maggiore compliance rispetto a quanto non accada nella pratica clinica quotidiana [6].

L'aderenza al regime terapeutico richiede che vi sia un successo a livelli multipli, partendo dal comune accordo tra il paziente e il medico sul piano di trattamento, passando per l'acquisto del farmaco prescritto e finendo con il corretto utilizzo dello stesso a casa [3-5,7]. L'aderenza, pertanto, può essere divisa in diversi sottogruppi, tutti fondamentali per l'efficacia globale del trattamento (fig. 1) [5].

Nella prescrizione di un farmaco il primo obiettivo importante è dato dal raggiungimento di un accordo (concordanza) tra medico e paziente circa il piano del trattamento. Ciò può essere possibile grazie a una corretta comunicazione circa i benefici, gli eventi avversi, la necessità e le istruzioni di utilizzo

FIGURA 1

FLOWCHART DELL'ADERENZA IDEALE



Storm A, Andersen SE, Benfeldt E, Serup J. One in 3 prescriptions are never redeemed: primary nonadherence in an outpatient clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jul;59(1):27-33

del medicinale. Il comune accordo tra medico e paziente è importante, quindi, per raggiungere o migliorare l'aderenza. Inoltre, la motivazione per iniziare a utilizzare un farmaco evolve con la comprensione sia della malattia che del trattamento, in combinazione con la fiducia che il paziente ha nel medico [4,5]. Dopo la visita medica il paziente dovrebbe ritirare il farmaco in farmacia (aderenza primaria), utilizzarlo correttamente a casa (aderenza secondaria), e, se sono state rilasciate ripetute prescrizioni, le successive dovrebbero essere ritirate ad intervalli regolari (accettazione e persistenza) [5].

Studi di aderenza primaria hanno mostrato che generalmente dal 10 al 20% delle nuove prescrizioni dermatologiche non vengono ritirate e uno studio sui registri della farmaceutica nazionale danese ha riportato che il 30,7% dei pazienti con problemi dermatologici non compra i farmaci di nuova prescrizione. Inoltre, solo la metà dei pazienti che hanno preso il farmaco lo utilizzano secondo la posologia assegnata e quindi anche l'aderenza secondaria si aggira intorno a valori non superiori al 50% [4,5]. Un piccolo studio prospettico, condotto in Danimarca su un campione di 17 pazienti,

ha valutato l'aderenza ai trattamenti topici dermatologici. Lo studio ha mostrato che 2 pazienti non hanno ritirato il farmaco che era stato loro prescritto; per quanto riguarda gli altri, dal confronto tra le dosi attese e quelle realmente utilizzate è emerso un consumo del 35% delle dosi attese; soltanto in un caso l'utilizzo è risultato compreso tra l'80 e il 120% della dose attesa, rappresentando perciò l'unico paziente aderente nello studio. Inoltre, dopo 2 settimane il 77% dei pazienti utilizzava il farmaco per il numero corretto di applicazioni, ma dopo 8 settimane tale percentuale scendeva al 50%. Pertanto, soltanto pochi dei pazienti cui viene prescritta una terapia dermatologica per la prima volta utilizzano un dosaggio adeguato per quanto concerne il trattamento topico; più in generale, i pazienti utilizzano soltanto un terzo dei dosaggi previsti [4]. Anche altri studi hanno mostrato che l'aderenza ai trattamenti dermatologici topici può essere bassa e oscillare tra il 32 e il 61% per diverse patologie [2].

I risultati di survey recenti hanno fornito una migliore comprensione circa le ragioni di scarsa aderenza alla terapia topica per malattia dermatologica. In uno studio condotto

da Brown et al. su una coorte di 53 pazienti con psoriasi, trattati con corticosteroidi topici, è emerso che i motivi più comuni di scarsa aderenza al trattamento erano rappresentati da: percepita mancanza di efficacia, macchie dei vestiti, tempo richiesto per l'applicazione, interferenza con le attività quotidiane, paura di effetti collaterali e costo. Una survey condotta via web in Germania su un campione di 300 individui di età compresa tra i 18 e i 54 anni con sintomi di tinea pedis ha mostrato una bassa aderenza al trattamento per questa condizione. Secondo i risultati della survey, infatti, solo il 6% degli intervistati ha utilizzato i farmaci secondo le indicazioni del proprio medico o farmacista e solo il 13% ha seguito le informazioni scritte fornite con il medicinale. Inoltre il 30% dei soggetti ha usato il farmaco fino alla scomparsa dei sintomi e il 40% per alcuni giorni dopo [2].

L'ADERENZA ALLA TERAPIA NELLA CHERATOSI ATTINICA

Gran parte dell'esigua letteratura disponibile sull'aderenza in dermatologia si è focalizzata su acne, dermatite atopica e psoriasi, ma si sa poco riguardo all'aderenza ai trattamenti per la Cheratosi Attinica (AK) [3]. Il rationale del trattamento di questa patologia è **l'eliminazione di cellule maligne prima che progrediscano in un carcinoma invasivo** [8] e a tal fine esistono diversi approcci terapeutici (cfr Capitolo 1), diretti sia contro lesioni visibili che contro quelle subcliniche. **Lo svantaggio principale delle attuali terapie farmacologiche per la Cheratosi Attinica, tuttavia, è la loro durata, che varia dalle 4 alle 12 settimane:** il trattamento di durata maggiore è quello con diclofenac 3% in 2,5% di acido ialuronico (IA) (60-90 giorni), mentre è variabile il trattamento con imiquimod 5% (2 cicli che vanno dalle 4 alle 8 settimane). Questi tempi di trattamento così lunghi, oltre ad essere di per sé scomodi per i pazienti, comportano anche **la possibilità di reazioni cutanee localizzate** -come eritema, secchezza, prurito e bruciore - **per un periodo di tempo prolungato.** Tali reazioni possono infatti iniziare durante la terapia e persistere dai 15 ai 30 giorni dopo l'interruzione del trattamento [3].

Un'altra opzione terapeutica per questa condizione patologica è rappresentata dalla terapia fotodinamica (cfr capitolo 1), che,

sebbene si sia dimostrata un buon metodo per il trattamento di lesioni cutanee superficiali e produca risultati buoni anche da un punto di vista estetico, ha come svantaggio significativo la **frequenza delle visite in clinica** e come effetto collaterale, comune e importante, il dolore [9,10]. Molti pazienti riferiscono infatti un dolore pungente e/o un bruciore, che si manifesta a volte come una sensazione particolarmente dolorosa durante la fase di esposizione alla luce [10, 3].

In considerazione di quanto finora discusso, molti pazienti, pertanto, trovano difficile aderire ai regimi di trattamento topico attualmente disponibili per la AK e la loro efficacia reale è inferiore rispetto a quella riscontrata nei trial clinici [11]. Se, come ormai noto, gli effetti collaterali sono un determinante importante per l'aderenza alla terapia medica [2], quest'ultima è fondamentale affinché il trattamento raggiunga la sua massima efficacia [3], e **l'accettazione della terapia da parte del paziente è la chiave per il successo del trattamento della AK** [12]. Studi sulle terapie attuali per questa condizione e per altre malattie dermatologiche suggeriscono alcune **strategie che possono incrementare il livello di soddisfazione dei pazienti e l'aderenza al trattamento.** Tra queste, sicuramente una **buona efficacia del farmaco con alti tassi di clearance** può ridurre la probabilità di interruzione, così come una **bassa frequenza di eventi avversi, un regime di trattamento breve, una singola somministrazione quotidiana e una formulazione gradevole** [3]. **Per migliorare l'aderenza, pertanto, può essere utile semplificare il regime terapeutico e utilizzare farmaci con meno effetti collaterali, puntando alla fattibilità, semplicità, costo-efficacia e praticità del trattamento** [7]. Uno studio prospettico, in aperto, su pazienti con psoriasi, infatti, ha riportato un'aderenza più alta con un trattamento eseguito per la prima volta, senza eventi avversi e con regime di somministrazione unica quotidiana, rispetto a un trattamento di lunga durata, con eventi avversi e somministrazione per due volte al giorno; i tassi di aderenza misurati elettronicamente sono diminuiti in un trattamento di lunga durata, passando dall'85% della settimana 1 al 51% della settimana 8 [3].

In virtù di quanto finora discusso, pertanto, un trattamento per la AK, che semplifichi il regime terapeutico e riduca

la frequenza di effetti collaterali nella fase di somministrazione del farmaco, potrebbe determinare un aumento della compliance da parte dei pazienti ed esitare, quindi, in migliori outcome clinici.

Da un trial multicentrico condotto tra Settembre 2008 e Febbraio 2009 su pazienti con AK trattati con **ingenolo mebutato** è emerso che il **98,2%** della popolazione in studio è stata aderente al trattamento, completando il ciclo di 3 giorni di terapia, l'**1,1%** ha applicato soltanto la prima dose e lo **0,7%** soltanto la prima e la seconda. **La breve durata del trattamento può risultare, pertanto, in un livello di aderenza alla terapia molto alto, il che, ovviamente, contribuisce all'efficacia del trattamento stesso** [11].

ALGORITMO TERAPEUTICO E PERCORSI CLINICO-ASSISTENZIALI

In letteratura sono disponibili diverse Linee Guida per il trattamento della cheratosi attinica con rispettivi algoritmi terapeutici, che seppur con alcune differenze, convergono sulla multifattorialità della scelta del trattamento [12-17].

Tra i competitori di ingenolo mebutato (cfr capitolo 1), vi sono:

- trattamenti ospedalieri e/o ambulatoriali (Crioterapia, Laserterapia, Diatermocoagulazione, Escissione chirurgica, Curettage chirurgico, PDT);
- trattamenti domiciliari (Imiquimod 5%, Sodio Diclofenac 3%).

La scelta del trattamento specifico dipende da una serie di elementi di carattere clinico ma anche organizzativo, che influiscono sull'aderenza e indirettamente anche sull'efficacia del trattamento. Tali elementi sono strettamente correlati tra loro [13] e devono essere tenuti in considerazione nella valutazione delle possibili conseguenze derivanti dall'introduzione di un farmaco quale ingenolo mebutato nel trattamento della cheratosi attinica.

Come anticipato nel capitolo 1, tra gli elementi, che influenzano la scelta terapeutica e che impattano direttamente sull'assetto organizzativo del trattamento [13] riscontriamo:

- *caratteristiche della/e lesione/i* (tipo di lesioni, distribuzione, estensione, numero, morfologia, rischio di evoluzione, sintomatologia);
- *localizzazione della/e lesione/i* (cuoio capelluto, orecchie, naso, guance,

fronte, periorale, periorbitale, arti inferiori, dorso delle mani);

- *caratteristiche del paziente* (motivazione, età, comorbidità, stato di immunosoppressione, risposta agli effetti indesiderati della terapia), che possono influire sull'aderenza al trattamento (cfr paragrafo precedente);
- *Modalità e setting di somministrazione* (ambulatoriale, in regime di ricovero, domiciliare).

Caratteristiche della/e lesione/i

Il fattore sul quale tutte le principali Linee Guida convergono, seppur con differenze legate alla diversa classificazione di gravità della patologia, è rappresentato proprio dalle caratteristiche della lesione. [12-17] La cheratosi attinica si può presentare in lesioni singole, per le quali il trattamento può essere diretto alla lesione, oppure in lesioni multiple e/o confluenti, per le quali si raccomanda un approccio "*field-directed*" [18-20].

Ad esempio l'approccio terapeutico raccomandato dalla Primary Care Dermatology Society (PCDS) valuta il numero e la distribuzione delle lesioni (Figura 2).

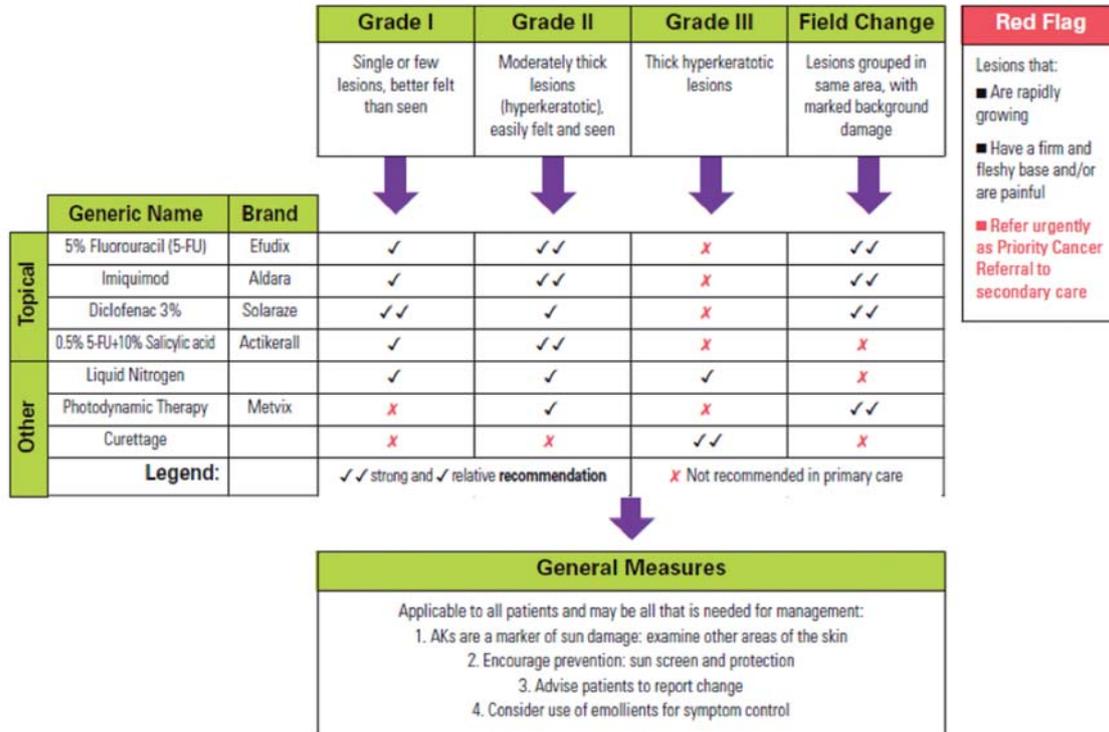
Lo stesso approccio è riportato anche nelle Linee Guida del Regno Unito (Figura 3) [13], dalla Skin Academy che già nel 2008 aveva pubblicato un algoritmo terapeutico in modo da uniformare le decisioni cliniche in ambito Europeo [12], e nelle Linee Guida della SIDeMaST (Figura 4) [16, 21].

Ciascuna di queste scelte terapeutiche è legata a vantaggi e svantaggi che devono essere considerati per ogni singolo paziente [14].

In riferimento alle caratteristiche della/e lesione/i, da quanto emerso negli studi fino ad oggi condotti, ingenolo mebutato è stato studiato per l'applicazione su 4-8 lesioni clinicamente evidenti, non ipercheratosiche e non ipetrofiche [11] e su un'area contigua di 25 cm² [11]. Dagli studi finora effettuati, non emergono problematiche legate alla tossicità-dose dipendente causata dall'assorbimento sistemico, suggerendone, infatti, un utilizzo come "*field-directed therapy*" [20, 21, 11, 23]. I dati di efficacia, intesa come clearance completa di ingenolo mebutato rispetto al controllo risultano positivi, infatti gli studi condotti mostrano una clearance complessiva del 42,2% per ingenolo mebutato allo 0,015% (sommministrato 1 volta/die per 3 giorni consecutivi), e del 34,1% per

FIGURA 2

ALGORITMO TERAPEUTICO NELLA CHERATOSI ATTINICA - PRIMARY CARE DERMATOLOGY SOCIETY (PCDS)



Modificato da: PCDS Guidelines, Actinic (Solar) Keratosis, Primary Care Treatment pathway, Disponibile on line al sito: <http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/actinic-keratosis-syn.-solar-keratosis#further> (ultimo accesso: 15/02/2013)

FIGURA 3

ALGORITMO TERAPEUTICO SECONDO LA BRITISH ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS

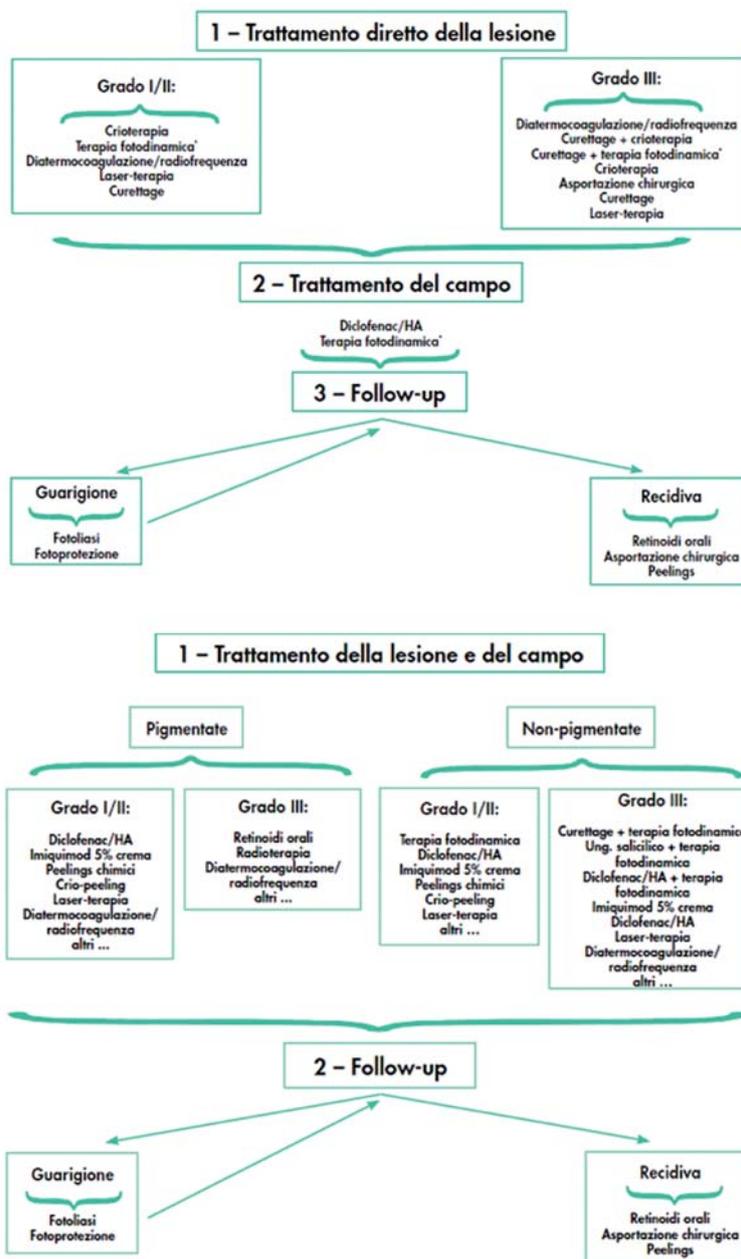
	CRIOterapia	5-FU	DICLOFENAC	IMIQUIMOD	CURETTAGE	PDT
NUMERO BASSO DI LESIONI	••••	••••	••	••	•	•
NUMERO ALTO DI LESIONI	•••	••••	•••	•••	•	•••
LESIONI POCO RILEVATE	•••	••••	•••	•••	•	••
LESIONI IPETROFICHE	••	•	•	•	••••	•
LESIONI ISOLATE NON RISPONDENTI AD ALTRI TRATTAMENTI	••	•	•	•	••••	•
LESIONI CONFLUENTI RECALCITRANTI NON RISPONDENTI AD ALTRI TRATTAMENTI	•••	•••	•	•••	•	•••

••••, trattamento ottimale ; •••, trattamento corretto, ••, può essere utilizzato a seconda delle circostanze; •, raramente utilizzato nelle specifiche circostanze

Modificato da: de Berker D. et al, Guidelines for the management of actinic keratoses, British Journal of Dermatology 2007 156, pp222-230

FIGURA 4

ALGORITMO TERAPEUTICO SIDEMAST



Tratto da: Rossi et al, *Cheratosi attinica, Linee Guida e Raccomandazioni SIDeMaST*, 2009

la formulazione allo 0,05% (somministrato 1 volta/die per 2 giorni consecutivi) [11].

Localizzazione della/e lesione/i

Un secondo elemento che deve essere tenuto in considerazione nella scelta del trattamento,

secondo quanto emerge dalle Linee Guida della British Association of Dermatologists, è rappresentato dalla localizzazione della/e lesione/i. Ad esempio, a prescindere dalle indicazioni approvate, la crioterapia e la PDT appaiono utilizzate per quasi tutte le sedi di trattamento con buoni livelli di evidenza, il 5-FU appare maggiormente indicato per volto

e scalpo (anche se non commercializzato nel nostro paese), così come sodio diclofenac gel 3% e imiquimod 5%, mentre il curettage chirurgico appare utile nelle forme di cheratosi attinica con ogni sede, eccetto nelle lesioni confluenti dello scalpo; alcuni trattamenti come 5-FU, diclofenac sodico 3% o imiquimod 5% vengono raramente indicati ad esempio per lesioni periorbitali per immaginabili motivi di carattere anatomico [13].

Per quanto riguarda ingenolo mebutato la formulazione 0,015% - 150 microgrammi/g - è stata sperimentata con buoni risultati per la cheratosi attinica del volto e dello scalpo, mentre la formulazione 0,05% - 500 microgrammi/g - è stata sperimentata per il tronco e le estremità. Pertanto tale farmaco non trova limitazioni nel suo utilizzo dettate dalla sede anatomica della/e lesione/i [11, 20]. Inoltre, per il fatto di essere un farmaco topico, ingenolo mebutato, a differenza di altri trattamenti, appare un'opzione terapeutica molto valida anche in soggetti relativamente giovani con lesioni localizzate in zone esposte dove è auspicabile evitare la permanenza di cicatrici [24]. **Rispetto agli altri farmaci topici utilizzati per il trattamento della cheratosi attinica (imiquimod 5% e diclofenac sodico 3%), a parità di utilizzo nel campo di cancerizzazione, ingenolo mebutato, si presenta attualmente con un utilizzo - per sede anatomica - completo; si ricorda in particolare che tra i suoi competitori topici, imiquimod 5% trova utilizzo per cheratosi attiniche presenti solo su viso e cranio, nei pazienti adulti immunocompetenti e quando le dimensioni o il numero delle lesioni limitino l'efficacia e/o l'accettabilità della crioterapia [2].**

Caratteristiche del paziente

Una volta definiti il contesto clinico e le caratteristiche della lesione cheratosica, è importante considerare caratteristiche del paziente quali l'età, la necessità di un caregiver, l'autosufficienza, la vicinanza alla struttura ospedaliera specie per trattamenti che richiedono accessi ripetuti, la capacità di condurre un trattamento con periodi di sospensione e ripresa [13].

Nella tabella seguente (Figura 5), elaborata dalle Linee Guida della British Association

of Dermatologists, è riportata la differente indicazione al trattamento specifico in base alle caratteristiche del paziente [13]. Dalla tabella emerge come sia i trattamenti topici di lunga durata, sia i trattamenti chirurgici che necessitano di successive medicazioni o che presentano controindicazioni legate all'anestesia, seppur locale, non trovino indicazione per pazienti anziani o non autosufficienti.

Le caratteristiche del paziente, quali determinanti del trattamento, sono importanti per il paziente stesso ed eventualmente anche per i familiari, se consideriamo i costi indiretti generati da un trattamento piuttosto che un altro (giornate di lavoro perse, costi di trasporto, costi per il caregiver, perdita di produttività, ecc). Come emerge dalle Linee guida della British Association of Dermatologists [13] anche tali elementi devono pertanto essere tenuti in considerazione nella scelta della terapia più idonea per il paziente.

Confrontando ingenolo mebutato con i competitori field-directed è da sottolineare che i fattori fin qui elencati giocano a favore di **ingenolo mebutato, che, in quanto farmaco topico, può essere autosomministrato al proprio domicilio e quindi non richiede prestazioni di tipo ambulatoriale, se non per l'eventuale fase di follow up, che però risulta indipendente dal trattamento stesso.**

Rispetto ai farmaci topici, è da sottolineare la differente durata del ciclo terapeutico, che può determinare, come anche riportato sopra, una differente compliance e un diverso tasso di sospensione della terapia.

Il trattamento con ingenolo mebutato 0,015% è previsto 1 volta/die per 3 giorni consecutivi, con ingenolo mebutato 0,05% è previsto 1 volta/die per 2 giorni consecutivi, mentre per imiquimod crema al 5% è di 3 volte/settimana per 4 o 8 settimane [12] e per diclofenac sodico 3% è di 2 volte/die per 60-90 giorni [25,26]. Questo è un dato molto importante da tenere in considerazione specie nel trattamento di pazienti anziani non autosufficienti. **La lunga durata di trattamento e l'alternanza di periodi liberi da somministrazione possono, infatti, indurre con più facilità sospensioni o dimenticanze del trattamento; la riduzione della compliance è, inoltre, tanto maggiore quanto più sono importanti gli effetti collaterali che insorgono durante il trattamento. I farmaci topici attualmente**

FIGURA 5

CARATTERISTICHE DEL PAZIENTE COME DETERMINANTI DEL TRATTAMENTO – LINEE GUIDA REGNO UNITO						
	CRIOTERAPIA	5-FU	DICLOFENAC	IMIQUIMOD	CURETTAGE	PDT
PAZIENTE ANZIANO O MEDICALMENTE DIPENDENTE	•••	••	•••	•	•	•••
PAZIENTE AUTOSUFFICIENTE	•••	••••	•••	••••	•	•
TRATTAMENTO ON-OFF	••••	••••	•	••••	•••	•••
ABITAZIONE LONTANA DALL'OSPEDALE	•••	••••	•••	••••	-	-
PARTE DI UN PIANO DI TRATTAMENTO	••••	••••	•••	•	•	•••

••••, trattamento ottimale ; •••, trattamento corretto, ••, può essere utilizzato a seconda delle circostanze; •, raramente utilizzato nelle specifiche circostanze

Modificato da: de Berker D. et al, Guidelines for the management of actinic keratoses, British Journal of Dermatology 2007 156, pp222-23

disponibili (Aldara® e Solaraze®) sono caratterizzati dalla insorgenza di Local Skin reactions (LSR) che persistono per tutta la durata del trattamento [27]. Per queste ragioni alcuni pazienti risultano essere non aderenti agli attuali trattamenti topici prescritti con inevitabile riduzione dell'efficacia terapeutica, oltre che in un peggioramento delle condizioni cliniche ed un aumento dei costi a carico del SSN. [28]

La scelta del trattamento in riferimento alle caratteristiche del paziente deve anche essere considerata alla luce degli effetti indesiderati, locali o sistemici, causati dalla terapia stessa, come anticipato nel capitolo 1, che a volte possono essere tali da inficiare l'aderenza al trattamento da parte dei pazienti o indurre la sospensione di trattamenti precedentemente iniziati con conseguente riduzione di efficacia del trattamento stesso [12].

Grazie alla breve durata di trattamento (2-3 giorni), ingenolo mebutato permette di avere un'aderenza superiore al 98%; inoltre il suo utilizzo è caratterizzato dalla comparsa di LSR di lieve intensità e di breve durata; in particolare la loro massima intensità rilevata si presenta al giorno 8, quando ormai il paziente ha terminato il trattamento e quindi senza influenzare l'aderenza [11].

Modalità e setting di trattamento

Le opzioni terapeutiche per la Cheratosi Attinica, come illustrato precedentemente, sono molteplici e da articolare con gli altri

fattori che influenzano la scelta terapeutica (caratteristiche cliniche della patologia, localizzazione, estensione, caratteristiche del paziente, scelte individuali del paziente, ecc). Un ulteriore aspetto organizzativo da tenere in considerazione è rappresentato da “chi tratta e gestisce” la patologia: secondo quanto pubblicato nelle Linee Guida della Primary Care Dermatology Society (PCDS), a differenti caratteristiche cliniche della patologia, corrisponde un differente management con relativi vantaggi e svantaggi organizzativi. La tabella seguente (Figura 6) sintetizza le caratteristiche dei farmaci disponibili in Italia per la cheratosi attinica dal punto di vista di vantaggi e svantaggi organizzativi.

Il 5-Fluoruracile (5-FU) crema al 5% (durata di trattamento 2/die per 2-4 settimane, nel trattamento delle lesioni del volto) non è stato inserito nell'analisi dei vantaggi e svantaggi organizzativi dei competitori per il trattamento della AK perché non disponibile nel nostro Paese. [21]

I farmaci per uso topico attuali (imiquimod 5% e diclofenac sodico 3%), ed in generale quelli autosomministrabili, hanno il vantaggio di poter essere utilizzati dal paziente al proprio domicilio, ma svantaggi quali una scarsa aderenza al trattamento in presenza di effetti collaterali o di schemi terapeutici troppo lunghi e troppo complessi. D'altro canto trattamenti ambulatoriali oltre al disagio per il paziente comportano anche un maggior assorbimento di risorse, in misura maggiore se associati alla necessità

FIGURA 6

VANTAGGI E SVANTAGGI ORGANIZZATIVI DEI COMPETITORI PER LA CHERATOSI ATTINICA

TRATTAMENTO	DURATA DI TRATTAMENTO	SETTING DI TRATTAMENTO	SVANTAGGI ORGANIZZATIVI	VANTAGGI ORGANIZZATIVI
CRIOTERAPIA	2-3 sedute (diretta alla singola lesione)	Ambulatoriale	Risultato operatore dipendente; effetti collaterali tra cui dolore e cicatrizzazione; numero di accessi ambulatoriali anche elevato	Rapidità e semplicità di esecuzione; non richiede anestesia; non necessita di particolari medicazioni; utilizzabile nel paziente anziano e non autosufficiente; costo relativamente basso; utilizzabile in associazioni terapeutiche; utilizzabile in pazienti non complianti a trattamenti topici
LASER-TERAPIA	2-3 sedute (diretta alla singola lesione)	Ambulatoriale	Risultato operatore dipendente; effetti collaterali come disepitelizzazione; efficacia non dimostrata in trial clinici	Rapidità e semplicità di esecuzione; non richiede anestesia; non necessita di particolari medicazioni; utilizzabile nel paziente anziano e non autosufficiente
CURRETTAGE CHIRURGICO	2-4 sedute (diretta alla singola lesione)	Ambulatoriale	Necessità di anestesia locale per lesioni profonde; in genere utilizzato in associazione ad altri trattamenti	
PEELING CHIMICO	2-4 sedute (diretta alla singola lesione)	Ambulatoriale	Necessità di anestesia locale per lesioni profonde	
TERAPIA FOTODINAMICA (PDT)	2-4 sedute (diretta alla singola lesione o al campo di cancerizzazione)	Ambulatoriale	Richiede circa una mezza giornata di impegno del paziente e della struttura ospedaliero/ambulatoriale (Ricorso anche al DH). Numerosi accessi alle strutture sanitarie (ambulatorio/ospedale)	Risultato cosmetico buono
DICLOFENAC GEL AL 3%	2 volte al giorno x 60 - 90 giorni	Domiciliare (uso topico)	Schema di somministrazione complesso	Somministrazione al domicilio; autosomministrazione; buona tollerabilità; utilizzabile su lesioni di ogni dimensione
IMIQUIMOD AL 5%	3 volte a settimana per 4-8 settimane	Topico	Schema terapeutico complesso che può essere sospeso con la comparsa degli effetti collaterali	Somministrazione al domicilio; autosomministrazione
INGENOLO MEBUTATO	1 volta die per 2/3 giorni	Topico		Somministrazione al domicilio; autosomministrazione; schema terapeutico di breve durata e semplice; risultato cosmetico buono; buona tollerabilità; buona compliance al trattamento

Elaborato da: European Dermatology Forum (vd sopra); Muston, *An economic evaluation of topical treatments for actinic keratosis*, *Journal of Dermatological Treatment*. 2009; 20:266-275; de Berker D. et al, (vd sopra); Colombo GL et al (vd sopra)

di anestesia locale. Il loro vantaggio risulta nella conclusione del trattamento in un breve intervallo di tempo.

Se consideriamo la terapia fotodinamica, il principale svantaggio organizzativo è rappresentato dai lunghi tempi di preparazione per il paziente, ad esempio per la MAL-PDT la cute del paziente viene tenuta in occlusione per 3 ore, preparata con l'applicazione di metil 5-aminolevulinato (MAL), e successivamente illuminata con luce rossa, con conseguente lungo dispendio di tempo sia per il paziente, sia per la struttura che eroga il trattamento [28-30].

Da quanto esposto all'interno di questo capitolo, emerge come ingenolo mebutato riassume i vantaggi delle terapie farmacologiche (topiche) con quelli dei trattamenti ambulatoriali: la breve durata di trattamento, l'autosomministrabilità, lo schema terapeutico semplice e quindi applicabile anche a persone anziane, il buon risultato cosmetico e quindi l'applicabilità in zone come il volto, specie in soggetti giovani.

CONCLUSIONI

Nell'impostazione terapeutica della Cheratosi Attinica (AK) è importante tenere in considerazione la possibilità della mancata o parziale aderenza al trattamento, che in ambito dermatologico raggiunge valori dal 30 al 50%. Le motivazioni di tale fenomeno sono legate sia al farmaco (caratteristiche del prodotto, posologia, modalità di somministrazione) che al paziente (età, comorbidità, aspettative, precedenti esperienze, effetti collaterali, ecc). In ragione di ciò, i diversi momenti cruciali per l'aderenza, da identificare e monitorare all'interno dell'iter terapeutico, sono rappresentati da: alleanza terapeutica tra medico e paziente, corretta comunicazione circa benefici ed eventi avversi, acquisto del prodotto (aderenza primaria) e utilizzo dello stesso (aderenza secondaria), completamento dell'eventuale ciclo di trattamento (accettazione e persistenza). **La scelta degli specialisti deve quindi essere rivolta a quei trattamenti per i quali possa essere mantenuta una buona aderenza per il paziente a garanzia dell'efficacia del trattamento stesso.**

A ridurre l'aderenza al trattamento della AK, considerando lo scenario completo dei trattamenti ad oggi disponibili, concorrono:

lunga durata di trattamento (dalle 4 alle 8 settimane), modalità di somministrazioni complesse e possibilità di reazioni cutanee localizzate (LRS) anche persistenti. Una strategia a vantaggio di una maggiore aderenza, pertanto, può risultare sia nella semplificazione del regime terapeutico (specie nella durata), sia nell'utilizzo di farmaci con minori effetti collaterali, puntando a fattibilità, semplicità, costo-efficacia e praticità del trattamento. **Ingenolo mebutato, mantenendo risultati di efficacia elevati, ha riportato, in corso di sperimentazioni - proprio per la possibilità di bassa frequenza di somministrazione (1 volta/die) e durata del trattamento per un periodo estremamente limitato (2/3 giorni) - un'aderenza pari al 98,2%. Inoltre, la comparsa tardiva di eventuali effetti collaterali (LSR), una volta completato il trattamento stesso, con picco in 8a giornata, non inficia l'aderenza stessa al trattamento.**

Nella scelta del trattamento per la AK, quindi, le Linee Guida convergono sulla multifattorialità. **Influiscono sull'aderenza e, indirettamente, anche sull'efficacia, sia elementi di carattere clinico** (tra cui le caratteristiche della/e lesione/i, la localizzazione, le caratteristiche del paziente), sia di carattere organizzativo (modalità e setting di trattamento). **Analizzando ognuno di questi fattori, emerge come ingenolo mebutato riassume in sé i vantaggi di tutti i propri competitor.**

La AK nelle sue modalità di presentazione può richiedere un approccio diretto alla lesione oppure diretto al campo di cancerizzazione, con possibilità di trattamenti differenti. Da quanto emerso negli studi fino ad oggi condotti, ingenolo mebutato è stato studiato per l'applicazione su un campo di cancerizzazione (4-8 lesioni clinicamente evidenti, non ipercheratosiche e non ipetrofiche e su un'area contigua di 25 cm²) con un'efficacia - misurata in complete clearance - del 42,2% per la formulazione allo 0,015% (1 volta/die per 3 giorni), e del 34,1% per la formulazione 0,05% (1 volta/die per 2 giorni).

Sulla base della localizzazione della/e lesione/i, alcuni trattamenti appaiono maggiormente indicati per alcune sedi anatomiche, come ad esempio volto e scalpo (ad esempio diclofenac sodico 3% e imiquimod 5%). **Ingenolo mebutato non trova, invece, limitazioni dettate dalla sede anatomica della/e lesione/i:** la formulazione 0,015% è

stata sperimentata con buoni risultati per la AK del volto e dello scalpo, mentre la formulazione allo 0,05% è stata sperimentata per il tronco e le estremità, e, **a differenza di altri trattamenti** (come ad esempio la crioterapia), **offre un buon risultato estetico in aree visibili del corpo.**

Fondamentali nella scelta del trattamento sono, inoltre, una serie di caratteristiche del paziente, quali l'età, la necessità di un caregiver, l'autosufficienza, la distanza dalla struttura ospedaliera, la compliance e la capacità di condurre trattamenti con periodi di sospensione e ripresa. De Berker e collaboratori riportano la differente indicazione al trattamento in base alle caratteristiche del paziente, come elemento essenziale per favorire l'aderenza al trattamento ed aumentarne l'efficacia. **Ingenolo mebutato, in quanto farmaco topico, può essere autosomministrato al proprio domicilio e non richiede prestazioni di tipo ambulatoriale, se non per l'eventuale fase di follow up, che è indipendente dal trattamento stesso. La facilità di somministrazione (una sola somministrazione al giorno per 2/3 giorni) e la comparsa di effetti collaterali (LSR) tardivi,**

e prevalentemente a trattamento concluso (picco massimo in 8° giornata), sono fattori che giocano a favore di una maggiore compliance, portando ad un'aderenza superiore al 98% e permettendo l'utilizzo del farmaco in tutte le categorie di pazienti. Di contro i trattamenti ambulatoriali, oltre al disagio per il paziente, comportano anche un maggior assorbimento di risorse, specie se associati alla necessità di anestesia locale, come ad esempio nel caso della MAL-PDT, che richiede lunghi tempi di preparazione per il paziente.

Pertanto, ingenolo mebutato, riassumendo i vantaggi organizzativi e gestionali delle terapie topiche e dei trattamenti ambulatoriali, a fronte di una reale e significativa efficacia del prodotto, si presenta come importante alternativa terapeutica per il trattamento della AK, anche a favore di categorie di pazienti per i quali altre soluzioni terapeutiche potrebbero risultare di complessa attuazione, con conseguente riduzione di aderenza e di efficacia del trattamento stesso.

Bibliografia

- [1] Greenlaw SM, Yentzer BA, O'Neill JL, Balkrishnan R, Feldman SR. Assessing adherence to dermatology treatments: a review of self-report and electronic measures. *Skin Res Technol.* 2010 May;16(2):253-8.
- [2] Gupta G, Malfet P, Kress DW, Sergeant A. Adherence to topical dermatological therapy: lessons from oral drug treatment. *British Journal of Dermatology* 2009 161, pp221-227.
- [3] Ceilley RI, Jorizzo JL. Current issues in the management of actinic keratosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Jan;68(1 Suppl 1):S28-38.
- [4] Storm A, Benfeldt E, Andersen SE, Serup J. A prospective study of patient adherence to topical treatments: 95% of patients underdose. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Dec;59(6):975-80.
- [5] Storm A, Andersen SE, Benfeldt E, Serup J. One in 3 prescriptions are never redeemed: primary non-adherence in an outpatient clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jul;59(1):27-33.
- [6] Krejci-Manwaring J, McCarty MA, Camacho F, Carroll CL, Johnson K, Manuel J, Balkrishnan R, Hartle J, Fleischer A Jr, Feldman SR. Adherence with topical treatment is poor compared with adherence with oral agents: implications for effective clinical use of topical agents. *J Am Acad Dermatol.* 2006 May;54(5 Suppl):S235-6.
- [7] Nolan BV, Feldman SR. Adherence, the Fourth Dimension in the Geometry of Dermatological Treatment. *Arch Dermatol.* 2009 Nov;145(11):1319-21.
- [8] Pflugfelder A, Welter AK, Leiter U, Weide B, Held L, Eigentler TK, Dirschka T, Stockfleth E, Nashan D, Garbe C. Open label randomized study comparing 3 months vs. 6 months treatment of actinic keratoses with 3% diclofenac 3% i in 2.5% hyaluronic acid gel: a trial of the German Dermatologic Cooperative Oncology Group. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jan;26(1):48-53.
- [9] Wiegell SR, Fabricius S, Stender IM, Berne B, Kroon S, Andersen BL, Mørk C, Sandberg C, Jemec GB, Mogensen M, Brocks KM, Philipsen PA, Heydenreich

- J, Haedersdal M, Wulf HC. A randomized, multicentre study of directed daylight exposure times of 1½ vs. 2½ h in daylight-mediated photodynamic therapy with methyl aminolaevulinate in patients with multiple thin actinic keratoses of the face and scalp. *Br J Dermatol.* 2011 May;164(5):1083-90.
- [10] Grapengiesser S, Ericson M, Gudmundsson F, Larkö O, Rosén A, Wennberg AM. Pain caused by photodynamic therapy of skin cancer. *Clin Exp Dermatol.* 2002 Sep;27(6):493-7.
- [11] Lebwohl M, Swanson N, Anderson LL, Melgaard A, Xu Z, Berman B. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *N Engl J Med.* 2012 Mar 15;366(11):1010-9.
- [12] Stockfleth E, Zwingers T, Willers C. Recurrence rates and patient assessed outcomes of 0.5% 5-fluorouracil in combination with salicylic acid treating actinic keratoses. *Eur J Dermatol.* 2012 May-Jun;22(3):370-4.
- [13] de Berker D. et al, Guidelines for the management of actinic keratoses, *British Journal of Dermatology* 2007 156, pp222–230.
- [14] PCDS Guidelines, Actinic (Solar) Keratosis, Primary Care Treatment pathway, Disponibile on line al sito: <http://www.pcds.org.uk/clinical-guidance/actinic-keratosis-syn.-solar-keratosis#further> (ultimo accesso: 15/02/2013).
- [15] European Dermatology Forum, Guideline on Aktinic Keratosis, Disponibile on line al sito http://www.euroderm.org/images/stories/guidelines/guideline_Management_Actinic_Keratosis-update2011.pdf (ultimo accesso: 15/02/2013).
- [16] Rossi R, et al. Italian guidelines and therapeutic algorithm for actinic keratoses. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009 Dec;144(6):713-23.
- [17] NHMRC, Non-Melanoma Skin-cancer: Guideline for treatment and management in Australia; Clinical Practice Guideline, Disponibile on line al sito: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp87.pdf (ultimo accesso: 15/02/2013).
- [18] Berman B, New developments in the treatment of actinic keratosis: focus on ingenol mebutate gel, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* 2012;5 111–122.
- [19] Mc Intyre W, Treatment Options for Actinic Keratoses, *American Family Physician* 2007;76(5); 667-671.
- [20] Ali FR et al, The Role of Ingenol Mebutate in the Treatment of Actinic Keratoses, *Dermatol Ther* (2012) 2:8.
- [21] Rossi et al, Cheratosi attinica, Linee Guida e Raccomandazioni SIDEMaST.
- [22] Glogau RG. The risk of progression to invasive disease. *J Am Acad Dermatol* 2000 Jan;42(1 Pt 2):23-4.
- [23] Cozzi SJ, Ingenol Mebutate Field-Directed Treatment of UVB-Damaged Skin Reduces Lesion Formation and Removes Mutant p53 Patches, *J Invest Derm* 2012;132:1263-71.
- [24] Micali G. et al. Treating skin cancer with topical cream. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Jun;11(9):1515-27.
- [25] Gebauer K, Brown P, Varigos G. Topical diclofenacin hyaluronan gel for the treatment of solar keratoses. *Australas J Dermatol* 2003 Feb;44(1):40-3.
- [26] Rivers JK, Arlette J, Shear N, Guenther L, Carey S, W, Poulin Y. Topical treatment of actinic keratoses with 3.0% diclofenac in 2.5% hyaluronan gel. *Br J Dermatol* 2002 Jan;146(1):94-100.(134).
- [27] Korman N, et al. Dosing with 5% imiquimod cream 3 times per week for the treatment of actinic keratosis: results of two phase 3, randomized, double-blind, parallel-group, vehicle-controlled trials. *Arch Dermatol.* 2005 Apr;141(4):467-73.
- [28] Colombo GL, et al Cost-effectiveness analysis of topical treatments for actinic keratosis in the perspective of the Italian health care system. *G Ital Dermatol Venereol.* 2010 Oct;145(5):573-81.
- [29] Angell-Petersen E, Sørensen R, Warloe T, et al. Porphyrin formation in actinic keratosis and basal cell carcinoma after topical application of methyl 5-aminolevulinic acid. *J Invest Dermatol.* 2006 Feb;126(2):265-71.
- [30] Wiegell SR, Wulf HC, Szeimies RM, et al. Daylight photodynamic therapy for actinic keratosis: an international consensus: International Society for Photodynamic Therapy in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jun;26(6):673-9.



Analisi etica in un processo di HTA di Ingenolo mebutato

Maria Luisa Di Pietro

PREMESSA

Le cheratosi attiniche (AK), lesioni epiteliali cutanee che si manifestano soprattutto sulla superficie cutanea esposta al sole [1], hanno - nella popolazione italiana in età superiore ai 45 anni - una prevalenza media del 1,4% [2].

Queste lesioni premaligne sono - di solito - conseguenza di un'esposizione prolungata alla luce del sole [3], ai raggi UV da fonti artificiali o ai raggi X, in presenza di predisposizione genetica e di particolari fototipi cutanei [4]. **La mutazione p53, presente nel 90% dei pazienti con carcinoma squamocellulare invasivo, è stata - infatti - evidenziata anche nei pazienti con cheratosi attinica** [5]. In questo caso, la percentuale di progressione della cheratosi attinica in carcinoma squamocellulare invasivo è circa 10% [6] ed è da correlare con l'età avanzata (ridotte difese immunitarie; prolungata esposizione alla luce solare) e con eventuali trattamenti citotossici e immunosoppressivi (ad esempio, nei pazienti sottoposti a trapianto di organo).

Premesso che non tutte le forme di carcinoma squamocellulare invasivo derivano dalla progressione maligna di cheratosi attiniche (60-80%) e che le cheratosi attiniche possono regredire spontaneamente [7], è - però - un dato di fatto che **il trattamento della lesione neoplastica in fase iniziale permette, da una parte, trattamenti meno invasivi che nel caso del carcinoma squamocellulare in fase avanzata e, dall'altra, di evitare la devastante progressione in situ e la formazione di metastasi** (2-6% dei casi) [8] con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni del 25-50% [9]. La diagnosi è clinica, anche se la difficoltà di distinguere una AK da un carcinoma squamocellulare invasivo può richiedere il ricorso alla biopsia e all'esame istologico [10].

Data l'impossibilità di prevedere il rischio di progressione di cheratosi attiniche

in carcinoma squamocellulare invasivo, bisogna intervenire sia in senso terapeutico, trattando tutta l'area interessata [11], sia in senso preventivo, riducendo i fattori di rischio (protezione solare; sorveglianza continua, et.) [12].

Allo stato attuale, le modalità di approccio terapeutico sono focalizzate o sulla lesione o sul campo di cancerizzazione. Tra i trattamenti *lesion-directed*, vi sono la crioterapia con azoto liquido, la terapia laser, il curettage o la rimozione chirurgica. Tra i trattamenti *field-directed*, ricordiamo: diclofenac sodico 3%, imiquimod 5%, il peeling chimico e la terapia fotodinamica (Photo Dynamic Therapy - PDT). **La brevità del trattamento e la rimborsabilità da parte del SSN sembrano rendere la crioterapia con azoto liquido e la PDT preferibili rispetto ai trattamenti topici anche come prima scelta.** E se il ricorso alla PDT non è scevro dagli svantaggi di una procedura dolorosa, erogabile solo in ospedale e ad accesso limitato (liste di attesa; tempi di spostamento in ospedale; costi) [13] con una scarsa compliance al trattamento, **i trattamenti topici [14] sono caratterizzati da una bassa aderenza con conseguenti riduzione dell'efficacia terapeutica e peggioramento delle condizioni cliniche del paziente.**

Da qui, la messa a punto di Ingenolo mebutato, oggetto di questa valutazione etica in HTA (*Health Technology Assessment*).

Infatti, in quanto modalità di ricerca multidisciplinare, i programmi di HTA prevedono anche la valutazione etica sull'impiego di tecnologie sanitarie così come quelle sulla sicurezza, l'efficacia, l'impatto economico, l'impatto organizzativo, ecc. E non potrebbe essere diversamente, dal momento che una tecnologia non può dare di per sé risposte di senso e significato che tengano presenti anche i bisogni e le fragilità del soggetto (il paziente) a cui essa è destinata [15]. Nella pratica, tutto ciò è stato, però, spesso disatteso per molteplici

ragioni, così sintetizzate da Henk ten Have:

1. le tecnologie sono spesso considerate “eticamente neutre” da parte di coloro che eseguono i processi di HTA;
2. i decisori fanno riferimento solo a risultati oggettivi e quantificabili;
3. l’inserimento delle valutazioni etiche nei processi di HTA sembra complesso;
4. le risorse e le competenze per eseguire le analisi etiche nei processi di HTA sono esigue [16].

Riconosciuta la necessità di valutare le tecnologie sanitarie anche da un punto di vista etico, si pone - tuttavia - il problema del “come” realizzare questa analisi. Infatti, mentre gli altri ambiti di indagine in HTA prevedono modalità di analisi per lo più uniformi e standardizzate, le valutazioni etiche sono in stretta relazione con gli approcci e le metodologie delle diverse scuole di pensiero. Da qui la necessità di chiarire - innanzitutto - l’orientamento di riferimento in questo contributo: si tratta del cosiddetto “personalismo ontologicamente fondato”, che si basa sul riconoscimento della centralità dell’essere umano e della preziosità della sua vita [17]. Da un punto di vista operativo, lo schema di analisi prevede tre fasi:

1. l’esposizione del fatto biomedico, (*fase conoscitiva*);
2. l’approfondimento antropologico-filosofico (*fase normativa*);
3. la valutazione di come l’introduzione e l’impiego della tecnologia in questione - in questo caso Ingenolo mebutato - si rapporti con il bene integrale della persona (*fase valutativa*).

LA FASE CONOSCITIVA

Ingenolo mebutato è un derivato estratto dalla pianta *Euphorbia peplus* (*E. peplus*), il cui principio attivo è un estere diterpenico idrofobico, ingenolo 3-angelato, anche noto come ingenolo mebutato [18]. Classificato come chemioterapico topico (ATC D06B), ingenolo mebutato svolge un duplice meccanismo: 1. induzione della morte cellulare diretta da rigonfiamento mitocondriale e perdita dell’integrità delle membrane cellulari nell’arco di poche ore; 2. induzione di una risposta immunitaria, caratterizzata da infiltrazione ed attivazione di granulociti neutrofili e di altre cellule immunocompetenti, grazie alla sua

capacità di modulazione del sistema delle proteinchinasi C (PKC) [19] [20] [21]. **La ricaduta sul piano clinico è la rapida e mirata eliminazione di cellule displastiche a seguito di una breve esposizione (due/tre giorni) ad ingenolo mebutato.** Ingenolo mebutato viene presentato come un farmaco più vantaggioso rispetto agli altri trattamenti per i seguenti motivi:

- trattamento ad elevata efficacia
- trattamento diretto anche a tutto il campo di cancerizzazione;
- indicazione sia per il viso e cuoio capelluto sia per corpo;
- schema terapeutico facile;
- regime domiciliare e di breve durata;
- aderenza superiore al 98%;
- elevato profilo di sicurezza
- assenza di assorbimento sistemico.

LA FASE NORMATIVA

Un’analisi etica deve muovere dall’approfondimento dell’idea di Uomo, vita, salute, libertà, giustizia a cui si vuole fare riferimento nel valutare la singola questione. La soluzione di un caso deve, infatti, ricondurre sempre alle ragioni ultime (valori morali; principi) che orientano la scelta e non limitarsi a soluzioni solo procedurali [22].

In questa analisi etica, si fa riferimento ad una visione che, muovendo dal riconoscimento della natura e della dignità dell’essere umano dal concepimento alla morte, pone quale principio primo il rispetto incondizionato della loro inviolabilità [23]. Secondo questa prospettiva, difesa della vita fisica, promozione della salute, rispetto delle scelte libere e responsabili, ricerca del bene comune sono valori fondanti e gerarchizzati tra di loro.

a. IL RAPPORTO RISCHI/BENEFICI

La vita fisica rappresenta il valore fondamentale (è a fondamento di tutti gli altri valori) dell’essere umano, sebbene non ne esprima tutta la ricchezza. Ne deriva l’importanza del suo rispetto al fine di giudicare l’eticità dell’impiego di un qualsiasi trattamento. A sua volta, tale rispetto va intenso nel senso non solo dell’evitare di procurare danni, ma anche di promuovere la salute. Bisogna, quindi,

valutare - da una parte - l'indicazione clinica di un trattamento, avvalendosi del supporto delle evidenze dei trial clinici randomizzati controllati (RCTs) e delle prove di efficacia con studi di metanalisi, e - dall'altra - l'incidenza dei rischi prevedibili.

Come si evince dal capitolo sulla tecnologia, Ingenolo mebutato è stato oggetto di diversi studi clinici di fase I, II e III. Sono state, inoltre, condotte diverse analisi combinate e studi a lungo termine per valutare i risultati dopo 12 mesi di follow-up.

Dall'analisi degli RCT di fase 2 [24] e 3, si può dedurre che la massima efficacia con minimi effetti collaterali si raggiunge dopo tre giorni consecutivi di somministrazione. La clearance clinica, dopo uso di ingenolo mebutato gel 0,05% sul tronco e sulle estremità superiori, è stata completa nel 34,1% vs 4,7% trattato con placebo (*vehicle control*) e parziale (riduzione >75%) nel 49,1% vs 6,9% trattato con placebo (*vehicle control*) con una riduzione media del numero di lesioni del 75% vs 0%. Con Ingenolo mebutato gel 0,015%, applicato sul viso e sullo scalpo, si è avuta una clearance clinica completa nel 42,2% vs 3,7% trattato con placebo (*vehicle control*) e parziale nel 63,9% vs 7,4% trattato con placebo (*vehicle control*), con una riduzione media del numero di lesioni del 83% vs 0% [25]. Lo studio di follow-up di 12 mesi ha messo in evidenza una percentuale di riduzione delle lesioni mediana del 87,2% per il viso e lo scalpo e dell'86,8% per il tronco e le estremità [26].

Per quanto riguarda la sicurezza, ingenolo mebutato presenta - complessivamente - un profilo favorevole. D'altra parte, la permanenza nella sola sede di trattamento azzerava gli effetti a livello sistemico. Tra gli effetti collaterali più importanti, sono stati segnalati: eritema, desquamazione cutanea, formazione di croste, prurito e dolore nel 97,5% dei pazienti con un picco tra il terzo e l'ottavo giorno e risoluzione al massimo entro 15 giorni [25]. Il follow up a 12 mesi non ha evidenziato né eventi avversi seri né casi di decesso dopo l'uso di Ingenolo mebutato [26].

b. LA QUALITÀ DELLA VITA

La qualità della cura può senz'altro contribuire al miglioramento della qualità della vita del paziente. **Ingenolo mebutato può**

migliorare la qualità di vita del paziente grazie sia alla riduzione dell'incidenza di una patologia tumorale come il carcinoma squamocellulare invasivo, sia alla sua modalità di somministrazione. Infatti, grazie alla breve durata di trattamento (2-3 giorni), ingenolo mebutato permette di avere un'aderenza superiore al 98% [25] con una buona efficacia terapeutica e senza i disagi e la difficoltà di accesso all'ospedalizzazione, presenti in caso di altri trattamenti (ad esempio, la PDT).

c. IL RISPETTO DELL'AUTONOMIA DEL PAZIENTE

Il paziente deve essere, poi, libero di aderire o meno ad un trattamento. Per essere libera e responsabile, la scelta deve essere, innanzitutto, informata: è quanto avviene in una relazione medico-paziente, che riconosca la centralità del processo comunicativo [27].

Tra le informazioni da dare al paziente con cheratosi attinica vi sono: le difficoltà e gli eventuali rischi da assunzione/somministrazione di un dato trattamento; i risultati prevedibili (con riferimento sia alla letteratura internazionale sia alla casistica personale dello specialista); le alternative terapeutiche; l'eventuale preferibilità del trattamento rispetto ad altri; la corretta modalità di assunzione di un farmaco domiciliare.

L'informazione sul farmaco e sugli eventuali vantaggi derivanti dalla sua assunzione e la rilevazione del consenso risolvono, però, solo in parte il problema. Il raggiungimento di buoni risultati terapeutici non dipendono solo dalla composizione del farmaco, ma anche dalla capacità del paziente di comprendere i rischi del mancato o non adeguato trattamento. Il momento comunicativo deve andare, allora, oltre la semplice informazione per divenire strumento di una vera e propria educazione alla gestione della condizione patologica, anche con attente misure preventive al fine di evitare la formazione di nuove lesioni. A tale scopo potrebbe essere fondamentale l'apporto dei medici di medicina generale, che - affiancando i medici specialisti - cerchino non solo di motivare all'uso di una terapia mirata e ad effettuare follow-up regolari, ma anche ad istruire sul ruolo preventivo della non esposizione alla luce del sole o ad altre fonti di raggi UV senza adeguata protezione.

D. LA RICERCA DEL BENE COMUNE: UNA QUESTIONE DI GIUSTIZIA

La limitatezza delle risorse disponibili in sanità non rende possibile, come è noto, un modello di giustizia che sia in grado di dare "tutto a tutti" [28]. E', allora, necessario garantire giustizia nel rispetto dei differenti bisogni di ciascuno, avendo come obiettivo la salvaguardia del bene "salute". Ne consegue che il primo criterio di valutazione di una tecnologia sanitaria deve essere l'efficacia e la sicurezza e, solo successivamente, i costi. D'altra parte, la vita umana non può essere mai oggetto di monetizzazione.

La gestione delle AK deve prevedere, da una parte, un programma di sensibilizzazione alla prevenzione dermatologica e, dall'altra, un sistema di diagnosi e terapia precoci delle lesioni al fine di evitare la loro progressione in carcinoma squamocellulare invasivo. La prevenzione è, infatti, una grande risorsa e comporta, solitamente, costi molto contenuti rispetto alla terapia in termini non solo economici (costi diretti sanitari e non sanitari), ma anche umani (dolore e sofferenza, anche per le sole deturpazioni estetiche).

Ingenolo mebutato, che risulta essere - in base alla valutazione economica - anche costo-

efficace rispetto ad altri trattamenti, si presenta come una tecnologia in grado di soddisfare l'obiettivo sia terapeutico (della cheratosi attinica) sia preventivo (sulla progressione della cheratosi attinica in carcinoma squamocellulare invasivo).

LA VALUTAZIONE ETICA

Da quanto fin qui detto, si può concludere che il ricorso - nel trattamento dei pazienti con cheratosi attinica - ad ingenolo mebutato si presenta in generale positivo in termini di efficacia, sicurezza e impatto economico. Come per tutti i nuovi farmaci sarà svolta un'attenta farmacovigilanza, una volta che il prodotto sarà immesso sul mercato, e si suggerisce la strutturazione di ulteriori RCT che prevedano il confronto diretto con altri competitori a conferma del profilo di efficacia e sicurezza del prodotto. Al fine di garantire un uso corretto di ingenolo mebutato sarebbe opportuno, inoltre, un forte coinvolgimento non solo dei medici di medicina specialistica e generale, ma anche di agenti educativi sia per correggere gli stili di vita sia per motivare alla diagnosi e al trattamento precoce.

Bibliografia

- [1] Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010; 375: 673-685.
- [2] Naldi L, Chatenoud L, Piccitto R, Colombo P, Placchesi E, La V. 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. *Archives of dermatology* 2006;142(6):722-726.
- [3] Marks R. Solar keratoses. *Br J Dermatol* 1990; 122(suppl) 35: 49-60.
- [4] Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 42:4-7.
- [5] Butani A, Arbesfeld D, Schwartz R. Premalignant and early squamous cell carcinoma. *Clin Plast Surg* 2005;32(2):223-235.
- [6] Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res*. 2002;160:251-258.
- [7] Harvey I, Frankel S, Marks R, et al. Non-melanoma skin cancer and solar keratoses. I. Methods and descriptive results of the South Wales Skin Cancer Study. *Br J Cancer* 1996;74:1302-1307.
- [8] Lurid HZ. How often does squamous cell carcinoma of the skin metastasize? *Arch Dermatol* 1985;92:636-637.
- [9] Breuninger H, Bootz F, Hauschild A, Kortmann RD, Wolff K, Stockfleth E, et al. Short German guidelines: squamous cell carcinoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008 May;6 Suppl 1:S5-S8.
- [10] Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2000 Jan;42(1 Pt 2):8-10.
- [11] 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 Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 2009;144(6):713-723.

- [12] Thompson SC, Jolley D, Marks R. Reduction of solar keratoses by regular sunscreen use. *NEJM* 1993; 329:1147-1151.
- [13] Arits AH, van de Weert MM, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Pain during topical photodynamic therapy: uncomfortable and unpredictable *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Dec;24(12):1452-1457.
- [14] Bewley A. Maximizing patient adherence for optimal outcomes in Psoriasis. *JEADV* 2011, 25 (Suppl. 4), 9-14.
- [15] Reuzel R, Oortwijn W, Decker M, et al. Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future. *Poesis & Praxis* 2004; 2: 247- 256.
- [16] Ten Have H, Ethical perspectives on health technology assessment. *Int Technol Assess Health Care* 2004; 20: 71-76.
- [17] Sgreccia E. Human person and personalism, *Cuad Bioet*. 2013; 24(80):115-123.
- [18] Siller G, Gebauer K, Welburn P, et al. PEP005 (ingenol mebutate) gel, an 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.
- [19] Ogbourne SM, Suhrbier A, Jones Bet al. Antitumor activity of 3-ingenyl angelate: plasma membrane and mitochondrial disruption and necrotic cell death. *Cancer Res*. 2004 Apr 15;64(8): 2833-2839.
- [20] Challacombe JM, Suhrbier A, Parsons PG, et al. Neutrophils are a key component of the antitumor efficacy of topical chemotherapy with ingenol-3-angelate. *J Immunol*. 2006;177: 8123-8132.
- [21] Rosen RH, Gupta AK, Tying SK. Dual mechanism of action of ingenol mebutate gel for topical treatment of actinic keratoses: rapid lesion necrosis followed by lesion-specific immune response. *J Am Acad Dermatol*. 2011;66:486-493.
- [22] Saarni SI, Hofmann B, Lampe K, et al. Ethical analysis to improve decision-making on health technologies. *Bull WHO* 2008; 86 (8): 617-623.
- [23] Di Pietro ML, Moltisanti D. Persona, Sessualità umana e Procreazione Aspetti antropologici ed etici nell'ambito della medicina ginecologica in Caruso A. (ed). *Manuale di Ginecologia e Ostetricia*. Roma: CIC Edizioni Internazionali; 2011: 587- 600.
- [24] 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.
- [25] Lebowhl M, Swanson N, Anderson LL, et al. Ingenol mebutate gel for actinic keratosis. *NEJM* 2012; 366:1010-1019.
- [26] Lebowhl M, Shumack S, Stein Gold L, et al. ,Long-term Follow-up Study of Ingenol Mebutate Gel for the Treatment of Actinic Keratoses. *JAMA Dermatol*. 2013; 149(6): 666-670.
- [27] Di Pietro ML. Principi di Bioetica e relazione medico-paziente. In Giusti G. (ed.), *Trattato di Medicina Legale e scienze affini*. Padova: CEDAM, 2009: 541-617.
- [28] Buchanan DR. *Autonomy, Paternalism and Justice: Ethical Priorities in Public Health*. *Am J Public Health* 2008; 98 (1): 15-21.



Elementi chiave per il decisore

Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Walter Ricciardi

La Cheratosi Attinica (AK) è una **neoplasia cutanea in stadio iniziale** ed è considerata un **carcinoma squamocellulare (SCC) in fase precoce**.

L'esposizione prolungata e cumulativa alle radiazioni solari (UVA-UVB) rappresenta il principale fattore di rischio della patologia, tanto che le lesioni sono più frequenti nelle zone maggiormente esposte al sole, come **viso, cuoio capelluto e dorso della mano**.

La malattia si manifesta più frequentemente in **sogetti predisposti, di carnagione chiara e di età avanzata**; oltre alla fotoesposizione cumulativa, altri fattori di rischio della patologia sono il **fototipo cutaneo, fattori genetici e la condizione di immunosoppressione cronica**.

A livello mondiale la prevalenza della AK è molto variabile in funzione del fenotipo e della latitudine. In Italia la prevalenza della malattia è pari **all'1,4% nella popolazione adulta con età superiore ai 45 anni**, interessando quindi circa **400 mila individui**.

La letteratura scientifica riporta evidenze circa la presenza di un **continuum di progressione genetica, clinica ed istologica tra AK e SCC invasivo**, principalmente associato all'esposizione alla luce ultravioletta. Si stima, infatti, che la AK possa **progredire nella forma invasiva del SCC con un rischio che può raggiungere il 20% all'anno**. I dati suggeriscono che **circa il 65% dei SCC originano dalla AK** e una AK concomitante o addirittura contigua è stata segnalata molto spesso, con una frequenza che varia dal 65% al 97%, negli individui con SCC.

La AK può presentarsi come lesione singola o, più frequentemente, come lesioni multiple su cute fotodanneggiata, dove sono presenti alterazioni neoplastiche dei cheratinociti nell'ambito di un contesto noto come **campo di cancerizzazione**. All'interno di un campo di cancerizzazione non è possibile prevedere quale AK progredirà nella forma invasiva né in quali tempi, **quindi il trattamento non deve essere limitato alle singole lesioni, ma deve essere esteso a tutto il campo di**

cancerizzazione, per prevenire l'invasione della membrana basale e le metastasi e abbattere quindi la mortalità.

Per il trattamento della AK esistono strategie terapeutiche dirette alla singola lesione, come la crioterapia, l'escissione chirurgica e il curettage, e altre dirette al campo di cancerizzazione, che si avvalgono di farmaci topici, come diclofenac sodico 3% in 2,5% di acido ialuronico e imiquimod 5%, o della terapia fotodinamica (PDT) e del peeling chimico. **La terapia diretta al campo di cancerizzazione** è considerata più **appropriata** in caso di lesioni multiple ma anche come approccio cautelativo in caso di lesioni singole perché, trattando anche le lesioni subcliniche, permette di contrastare il processo di cancerogenesi che interessa le aree peri-lesionali.

La **scelta della terapia** può variare in base alla valutazione del numero e delle caratteristiche delle lesioni e delle esigenze del paziente in funzione di età, comorbidità, storia personale di precedenti lesioni di tipo canceroso ed eventuali terapie pregresse. Nell'impostazione terapeutica è importante tenere in considerazione la **scarsa aderenza** al trattamento topico che, **in ambito dermatologico, raggiunge valori del 30-50%**. **A ridurre l'aderenza ai farmaci topici attuali** (diclofenac sodico 3% e imiquimod 5%), concorrono la **durata del trattamento**, che può variare da 30 a 90 giorni, e **l'insorgenza di reazioni cutanee locali, che persistono per tutta la durata di applicazione del trattamento**. **Le terapie ambulatoriali**, d'altronde, (crioterapia, PDT, curettage, chirurgie) **non sempre sono efficaci e comportano spesso accessi ripetuti** alle strutture sanitarie, con conseguente aumento di costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e disagi per il paziente. Questi elementi rappresentano i maggiori **limiti delle attuali terapie** e la possibilità di intervenire su questi aspetti consentirebbe di migliorare l'aderenza del paziente al trattamento e, quindi, l'efficacia clinica della terapia stessa.

Ingenolo mebutato, oggetto di questa

valutazione HTA, è un principio attivo estratto dalla linfa della pianta *Euphorbia peplus* recentemente **approvato in Europa per il trattamento cutaneo della AK non ipercheratosica e non ipertrofica negli adulti (ATC D06BX02)**.

Ingenolo mebutato presenta delle caratteristiche che gli consentono di colmare alcuni gap e limiti di successo delle attuali terapie.

La **bassa frequenza di somministrazione e la breve durata di trattamento** (1 volta/die per 2/3 giorni), **così come reazioni cutanee locali di entità lieve/moderata e di breve durata**, che raggiungono la massima espressione quando il ciclo di trattamento si è già concluso, consentono di ottenere **un'aderenza pari al 98,2%**, con indubbi vantaggi del nuovo farmaco rispetto a tutte le attuali opzioni terapeutiche.

Ingenolo mebutato agisce localmente con un **duplice meccanismo di azione**, inducendo morte cellulare diretta e risposta immunitaria nella sede di applicazione, **senza assorbimento sistemico**.

Il farmaco è stato studiato per l'applicazione sul campo di cancerizzazione ed è disponibile in due dosaggi specifici in base alla sede anatomica da trattare: **150 mcg/g**, per viso e cuoio capelluto (durata di trattamento: **3 giorni**), e **500 mcg/g**, per tronco ed estremità (durata di trattamento: **2 giorni**).

Il programma clinico di sviluppo del farmaco ha coinvolto 2.405 pazienti, 1.700 dei quali trattati con ingenolo mebutato. I tassi di clearance totale sono risultati significativamente superiori nei soggetti trattati rispetto a coloro che hanno ricevuto placebo: 42,2% vs 3,7% nei pazienti con lesioni su viso e cuoio capelluto; 34,1% vs 4,7% nei pazienti con lesioni su tronco ed estremità. **La riduzione del numero di lesioni è risultata significativamente superiore nei pazienti in trattamento con ingenolo mebutato rispetto al placebo** con valori rispettivamente dell' **83% vs 0%**, per viso e cuoio capelluto, e del **75% vs 0%**, per tronco ed estremità. **Lo studio di follow-up a lungo termine (12 mesi)** ha messo in evidenza una riduzione percentuale **delle lesioni** rispetto al basale **dell'87,2% per il viso e lo scalpo e dell'86,8% per il tronco e le estremità** e ha confermato un buon profilo di sicurezza e tollerabilità nel tempo.

L'efficacia comparativa delle diverse alternative terapeutiche utilizzate per la cura della AK è stata valutata tramite studi di confronto

indiretto. Una recente **network metanalisi** di Gupta e collaboratori, ha fornito dati di efficacia comparativa delle diverse opzioni terapeutiche, tra cui la terapia farmacologica topica a base di diclofenac sodico 3%, imiquimod 5% e ingenolo mebutato, e la terapia chimico-fisica distruttiva (crioterapia e PDT). Dall'analisi effettuata si è inoltre evinto come **la sede anatomica delle lesioni influenzi l'efficacia dei trattamenti**. La valutazione dell'efficacia **su viso e cuoio capelluto**, considerando i soli farmaci utilizzati in Italia, evidenzia come in tali sedi **ingenolo mebutato** mostri **un'efficacia superiore** rispetto alle alternative terapeutiche utilizzate. Il ranking di efficacia per **viso e cuoio capelluto** vede **ingenolo mebutato superiore rispetto a imiquimod, a sua volta superiore rispetto a placebo**.

Relativamente alla localizzazione al tronco ed estremità, imiquimod è risultato superiore rispetto a ingenolo mebutato. Tuttavia, imiquimod non è indicato per tale regione, pertanto **ingenolo mebutato rimane il solo trattamento efficace tra quelli analizzati ed indicati per il corpo**.

Un'analisi di costo-efficacia condotta nella prospettiva del SSN ha considerato ingenolo mebutato e i trattamenti di maggiore impiego in Italia, crioterapia e PDT. L'analisi ha mostrato che ingenolo mebutato 150 mcg/g (viso e scalpo) è costo-efficace con un rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) pari a 6.852 euro per anno di vita guadagnato aggiustato per la qualità (QALY) rispetto alla crioterapia. Tale ICER risulta più favorevole rispetto a quello della PDT e di ingenolo mebutato 500 mcg/g nei confronti della crioterapia. Si può concludere, quindi, che, al prezzo proposto, **ingenolo mebutato 150 mcg/g risulta la terapia di elezione dal punto di vista farmacoeconomico**.

L'analisi di budget impact ha mostrato che, a seguito dell'introduzione nel mercato del nuovo farmaco, lo spostamento di alcuni pazienti dalla crioterapia e dalla PDT verso ingenolo mebutato non determina un incremento di spesa per il SSN, bensì **un risparmio di circa 580 mila euro in un anno**, pari alla riduzione del 4,4% della spesa attuale per la AK.

Nella scelta del trattamento, le linee guida convergono sull'esigenza di contemplare elementi di carattere sia **clinico** (tra cui le caratteristiche della/e lesione/i, la localizzazione, le caratteristiche del paziente)



che **organizzativo** (necessità di un caregiver, autosufficienza, distanza dalla struttura ospedaliera, capacità di condurre trattamenti con periodi di sospensione e ripresa). A tal riguardo si ritiene che, **ingenolo mebutato**, presentando un **buon profilo clinico** in termini di **aderenza** e di **riduzione clinicamente significativa del numero delle lesioni cancerose anche a lungo termine**, ed essendo un farmaco topico autosomministrabile al proprio domicilio senza richiedere la necessità di prestazioni di tipo ambulatoriale, superi i principali limiti degli attuali competitor con **notevoli vantaggi organizzativi e gestionali oltre che clinici**.

Da un punto di vista etico, considerati i dati di efficacia, aderenza, sicurezza

e impatto economico, l'uso di ingenolo mebutato è giudicato positivo.

Sulla base delle evidenze fin qui discusse, si può concludere, quindi, che **ingenolo mebutato**, avendo **un'efficacia significativa** e persistente nel tempo, capacità di trattare tutto il **campo di cancerizzazione**, uno schema posologico facile (**solo 2 o 3 giorni di applicazione**), un regime di **somministrazione domiciliare**, reazioni cutanee locali di entità lieve/moderata e di breve durata e tassi di **aderenza alla terapia** prossimi al **100%**, **rappresenta una valida opzione terapeutica con indubbi vantaggi rispetto alle terapie oggi disponibili, sia topiche che ambulatoriali.**

