

APREMILAST NEL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI E DELL'ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNA VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA)

AUTHORS' AFFILIATIONS

**Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Anna Maria Ferriero, Matteo Raponi, Marta Marino,
Giovanna Elisa Calabrò, Maria Luisa di Pietro**

Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Marco Barbieri

Centre for Health Economics, Università di York, York, UK

Stefano Capri

Scuola di Economia e Management, Università Cattaneo-LIUC, Castellanza (VA)

Luca Degli Esposti, Valentina Perrone, Diego Sangiorgi, Stefano Buda

CliCon Srl, Health Economics and Outcomes Research, Ravenna

SCIENTIFIC ADVISORS

Gianfranco Ferraccioli, Elisa Gremese

Reumatologia, UCSC Roma

Giampiero Girolomoni, Paolo Gisondi

Dermatologia, AOUI Verona

Alessandro D'Arpino

Farmacia Ospedaliera, AO Perugia

SI RINGRAZIANO LE ASSOCIAZIONI PAZIENTI PER LA PARTECIPAZIONE

Paola Kruger

Accademia dei Pazienti Onlus - EUPATI

Mara Maccarone

Associazione per la difesa degli psoriasici - ADIPSO

Silvia Tonolo

Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus - ANMAR

Antonella Celano

Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare - APMAR Onlus

Elementi chiave per il processo decisionale

Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui

- La psoriasi (Pso) è una malattia infiammatoria della cute a genesi multifattoriale, derivante dall'interazione di fattori genetici e ambientali. La patologia, a decorso cronico-recidivante è altamente variabile per morfologia, distribuzione, gravità e tipo di manifestazioni ed è caratterizzata clinicamente da lesioni eritemato-squamose spesso associate a prurito intenso e dolore, che sono spesso causa di un deterioramento del benessere fisico, emotivo e psico-sociale dei pazienti influenzando in modo considerevole sulla qualità della vita di questi pazienti.
- Esistono diverse forme cliniche che spesso si sovrappongono. Le più comuni sono: cronica a placche, guttata, pustolosa generalizzata, pustolosa palmo-plantare ed eritrodermica. Alcune manifestazioni della malattia sono considerate particolarmente "difficili da trattare", quali il coinvolgimento delle unghie, del cuoio capelluto e delle superfici palmoplantari.
- In Italia su un campione di 400 soggetti l'indagine ha riferito una prevalenza dell'1,81% nella popolazione generale e del 4,3% tra i familiari dei pazienti affetti. La prevalenza inoltre, come riportato in alcuni studi, presenta una notevole variabilità regionale, oscillando dallo 0,8% della Sardegna al 4,5% di Abruzzo, Lazio e Molise. In riferimento all'incidenza uno studio realizzato dai medici di medicina generale di Healthsearch ha analizzato i casi di nuova diagnosi di malattia dal 2001 al 2005 mostrando nell'intervallo di tempo considerato, un decremento dell'incidenza, passando da 3,21/1.000 del 2001 a 2,30/1.000 del 2005.
- Dei pazienti con Pso, fino al 20-30% sviluppa artrite psoriasica (PsA), un'artrite infiammatoria cronica, solitamente negativa per il fattore reumatoide, che coinvolge il tessuto sinoviale, le inserzioni tendinee e legamentose e la cute. Le articolazioni colpite presentano dolore, gonfiore e limitazione funzionale. La malattia si può presentare in modo molto eterogeneo e può interessare le articolazioni periferiche (grandi e piccole articolazioni), le entesiti e dattiliti, le articolazioni sacroiliache e il rachide, la gravità delle manifestazioni può essere variabile, passando da forme moderate a forme gravi. La prevalenza in Italia è stimata allo 0,42% nella popolazione generale adulta, mentre nei pazienti con Pso, risulta compresa tra 7,7% e 8,02%. La diagnosi di PsA è una prettamente clinica, in quanto non esistono test patognomonici sierologici o di imaging o di altro genere; nel corso degli anni, pertanto, sono stati proposti diversi criteri classificativi.
- Le principali Linee Guida nazionali ed internazionali per la psoriasi raccomandano oltre a trattamenti locali [terapie topiche, fototerapia (UVB, PUVA)], trattamenti sistemici tra cui retinoidi, metotrexato, ciclosporina, acitretina, agenti biologici (anti-TNF- α , anti-IL-12/IL-23, anti-IL-17) e piccole molecole (PDE4) mentre in PsA, le principali Linee Guida internazionali raccomandano il trattamento con anti-infiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi e DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) tradizionali, farmaci biologici e piccole molecole (PDE4).
- I farmaci biologici nel corso degli anni hanno dimostrato una comprovata efficacia. Tuttavia, alla luce degli effetti collaterali e dei rischi associati, è

necessario che l'impiego nella pratica clinica sia preceduto da uno screening per valutarne la possibilità d'uso, nonché un attento e periodico monitoraggio in relazione alla possibile insorgenza di infezioni, compresa la tubercolosi, di altre malattie autoimmuni, di tumori (linfomi) e di malattie neurologiche demielinizzanti. Da un'analisi retrospettiva su database amministrativi dei pazienti affetti da Pso e PsA, si ipotizza che il consumo delle risorse sanitarie inerenti allo screening sia concentrato nel trimestre antecedente l'inizio del trattamento biologico. Tuttavia tale consumo potrebbe essere stato in parte motivato dalla necessità di una valutazione globale del paziente affetto da forme gravi di Pso/PsA. Apremilast (Otezla) è un inibitore selettivo della PDE4, fosfodiesterasi adenosina ciclica monofosfato (cAMP)-specifico altamente espressa dalle cellule coinvolte nella regolazione della risposta immunitaria a somministrazione orale. E' indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche da moderata a grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA) e, da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia, nel trattamento della artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD.

- Per quanto riguarda l'opinione dei pazienti sull'efficacia delle diverse terapie, dati recenti sono stati raccolti nella survey population-based - Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) - condotta in Nord America ed Europa su un campione di 3.246 pazienti e 781 medici. Dalla survey, condotta con interviste telefoniche a pazienti, è emerso come complessivamente l'85% dei pazienti intervistati abbia riconosciuto la necessità di avere accesso a nuove terapie.
- Nell'ampio programma di sviluppo clinico, apremilast ha dimostrato nella psoriasi a placche efficacia sulle manifestazioni cutanee, anche in aree difficili da trattare (cuoio capelluto, unghie, superfici palmo-plantari) e sul prurito. In PsA, ha dimostrato di essere efficace su articolazioni e anche su manifestazioni tipiche della malattia (entesiti, dattiliti). Il buon profilo di sicurezza e tollerabilità mostrato, fa sì che non vi sia necessità di monitoraggio dei parametri ematochimici durante la somministrazione e di screening pre-trattamento.
- Apremilast potrebbe dunque rappresentare un'efficace alternativa terapeutica ai farmaci biologici attualmente disponibili. Inoltre la valutazione organizzativa ha evidenziato come potrebbe rappresentare un trattamento in grado di ridurre il carico assistenziale attraverso la riduzione degli accessi ospedalieri e di impattare positivamente sulla qualità della vita dei pazienti semplificando la gestione di queste patologie che risulta attualmente caratterizzata da notevoli criticità.
- In questo Report la valutazione economica è stata realizzata per entrambe le patologie attraverso un'analisi di costo efficacia e di impatto sul budget nella prospettiva del SSN, confrontando per la psoriasi apremilast con i biologici attualmente disponibili Enbrel, Humira e Stelara in un orizzonte temporale di 5 anni e i costi inseriti sono stati quelli di trattamento, le visite specialistiche e gli esami di screening e monitoraggio e i costi amministrativi. La sequenza di trattamento con apremilast come prima opzione in alternativa ai biologici è risultata dominante nei confronti della sequenza di trattamenti con l'utilizzo esclusivo di biologici, determinando una riduzione dei costi di € 1.169 e un leggero aumento 0,01 per QALY. Sono state inoltre condotte delle analisi di sensibilità al fine di testare la robustezza del modello. Per la PsA, utilizzando un modello speculare a quello utilizzato per la psoriasi, apremilast è stato confrontato con Humira, Enbrel e Remicade in un orizzonte temporale

di 40 anni considerando i costi di trattamento, le visite specialistiche e gli esami di screening e monitoraggio e i costi amministrativi. La sequenza di trattamento con apremilast come prima opzione in alternativa ai biologici è risultata costo efficace con un costo per QALY pari a € 32.263: i costi sono aumentati di € 13.511 e i QALY sono aumentati di 0,42.

- Per quanto riguarda l'impatto sul budget, secondo le indicazioni approvate dall'EMA, l'introduzione di apremilast nel trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave, porterebbe ad un potenziale risparmio per il SSN di € 16,3 milioni nell'arco di tre anni, dovuto alla riduzione dei costi di terapia per il minor utilizzo di farmaci biologici (87,57% del totale) ma anche in parte ad una riduzione delle ospedalizzazioni propedeutiche al trattamento con i biologici stessi (7,63%), così come riportato dall'analisi di real-world inserita nel Report. Anche nel caso della PsA l'analisi mostra un risparmio di €11,75 milioni su tre anni, dovuto alla riduzione dei costi di terapia (75,88% del totale) e delle ospedalizzazioni propedeutiche al trattamento con i biologici (19,31%)
- Dal punto di vista della valutazione etica, i dati presentati nel Report mostrano che il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di apremilast depongono a favore della sua offerta ai pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave, che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti

ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA); ed ai pazienti adulti affetti da artrite psoriasica attiva che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD. In considerazione dei risultati della valutazione economica, il farmaco dovrebbe offerto su tutto il territorio nazionale cercando di assicurare possibilità eque ed omogenee di trattamento. Come per tutti gli altri farmaci commercializzati andrebbero previsti studi di fase IV (post-marketing).

- Considerando tutte le dimensioni del HTA nelle quali il farmaco è stato valutato (aspetti clinici, organizzativi, economici ed etici), apremilast viene raccomandato secondo le indicazioni approvate dall'EMA per l'utilizzo nei pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave e da artrite psoriasica attiva. All'interno dell'attuale armamentario terapeutico a disposizione degli specialisti, pazienti e SSN, apremilast permette oggi quindi di avere a disposizione una nuova valida alternativa terapeutica orale, in virtù del suo innovativo meccanismo d'azione e di una comprovata profilo di efficacia e sicurezza. Inoltre apremilast rappresenta un trattamento potenzialmente in grado di ridurre i costi evitabili legati al carico assistenziale di queste patologie, contribuendo alla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale.

