

<b>Principio attivo (nome commerciale)</b>	Ingenolo mebutato (Picato)	
<b>Forma farmaceutica e dosaggio, posologia, prezzo, regime di rimborsabilità, ditta</b>	<p>Formulazione in gel, ogni grammo contiene 500 mcg di ingenolo mebutato. Ogni tubetto contiene 235 mcg di ingenolo mebutato in 0,47 g di gel.</p> <p>Un tubetto di Picato 500 mcg/g gel (contenente 235 mcg di ingenolo mebutato) deve essere applicato una volta al giorno sull'area interessata per 2 giorni consecutivi.</p> <p>Il contenuto di un tubetto copre un'area di 25 cm<sup>2</sup> (ad es. 5 cm x 5 cm). Il contenuto del tubetto deve essere applicato su un'area di trattamento di 25 cm<sup>2</sup>. Il tubetto è esclusivamente monouso e deve essere gettato dopo l'uso.</p> <p>Prezzo al pubblico: 96,27 Euro Prezzo ex-factory: 58,33 Euro Regime di rimborsabilità: Fascia A Ditta: Leo pharma spa</p>	
<b>Indicazione terapeutica</b>	Picato è indicato per il trattamento cutaneo della cheratosi attinica, non ipercheratosica, non ipertrofica, negli adulti.	
<b>Spesa per paziente trattato (euro, posologia/durata)</b>	Considerando il prezzo ex-factory del farmaco, il costo di trattamento di un paziente è pari a 58,33 Euro.	
Fonte dei dati: scheda tecnica se non diversamente indicato.		
<b>Uso potenziale in Area Vasta</b>	Numero di pazienti (anno)	200
	Ipotesi di spesa annua (euro)	11.663
<b>Comparator</b>	Imiquimod, terapia fotodinamica con crema a base di acido aminolevulinico o metil-aminolevulinato, crema a base di 5-fluorouracile, crema a base di 5-fluorouracile associato ad acido salicilico, crema a base di diclofenac, crioterapia.	

### Analisi degli studi clinici: confronti diretti

Indicazione	Trattamento sperimentale (numero pazienti)	Comparator (numero pazienti)	End-point	Risultato	Autore (anno)	
Pazienti affetti da cheratosi attinica al volto o al cuoio capelluto	ingenolo mebutato concentr. 0,015% (274)	placebo (262)	Percentuale di pazienti con completa assenza di cheratosi nell'area target al giorno 57	42,2% vs 3,7% p<0,001	Lebwohl 2012 <sup>1</sup>	
			Riduzione della cheratosi nella lesione target (definita come diminuzione del 75%) al giorno 57	63,9% vs 7,4% p<0,001		
Pazienti affetti da cheratosi attinica al tronco o alle estremità	ingenolo mebutato concentr. 0,05% (220)	placebo (227)	Completa assenza di cheratosi nell'area target al giorno 57	34,1% vs 4,7% p<0,001		
			Riduzione della cheratosi nella lesione target (definita come diminuzione del 75%) al giorno 57	49,1% vs 6,9% p<0,001		
Pazienti affetti da cheratosi attinica al volto o al cuoio capelluto	crioterapia + ingenolo mebutato 0,015%	crioterapia + placebo	Percentuale di pazienti con completa assenza di cheratosi nell'area target a 12 mesi	30,5% vs 18,5% p=0,01		Berman 2014 <sup>2</sup>
			Percentuale di pazienti con nuove lesioni	38,9% vs 51,9% p =0,02		
			Percentuale di riduzione di cheratosi attinica	68,2% vs 54,1% p =0,002		



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● direzione@estav-centro.toscana.it

			Probabilità di assenza di ricorrenza della lesione a 6, 9 e 12 mesi	6 mesi: 78% vs 68% 9 mesi: 64% vs 57% 12 mesi: 55% vs 40%	
--	--	--	---	---	--

NOTA: relativamente al profilo di sicurezza le reazioni avverse più comuni, riportate in entrambi i gruppi di pazienti sono state: prurito nel sito di somministrazione, dolore nel sito di somministrazione, infezione o infestazione nel sito di somministrazione.

### Confronti indiretti

Non sono disponibili confronti indiretti

### Spesa per paziente (posologia/durata) con la nuova terapia

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo ex-factory (euro/confezione)	Numero di confezioni per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Ingenolo mebutato (Picato)	3 tubi gel da 150 mcg/g	58,33	1	58,33	Nuovo prodotto
Ingenolo mebutato (Picato)	2 tubi gel da 500 mcg/g	58,33	1	58,33	Nuovo prodotto



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● direzione@estav-centro.toscana.it

**Spesa per paziente (posologia/durata) con il trattamento di riferimento**

Principio attivo (SPECIALITA')	Confezione	Prezzo di cessione ESTAR (euro/confezione)	Numero di confezioni per l'intera durata del trattamento	Costo terapia per paziente (euro)	Situazione contrattuale/modalità di acquisto
Imiquimod (ALDARA)	CR 5% 12BUST 250MG	24,14	1-2*	da 24,14 a 48,28	637/14
Imiquimod (IMUNOCARE)	CR 5% 12BUST 250MG	26,53	1-2*	da 26,53 a 53,06	

\* Il range di costi della terapia varia in funzione della durata del trattamento che può variare da un minimo di 4 ad un massimo di 8 settimane.

NOTA: Oltre ai farmaci indicati in tabella, nell'Area Vasta centro viene impiegata anche la crema a base di acido 5-aminolevulinico associata a fototerapia, preparata dalle farmacie ospedaliere come preparato galenico. Per questo farmaco non è possibile stimare il costo della preparazione. E' inoltre disponibile in commercio una specialità medicinale a base di diclofenac (Solaraze) con indicazione specifica per la cheratosi attinica, non disponibile però nel prontuario di Area Vasta.



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● direzione@estav-centro.toscana.it

## Rapporto costo-efficacia (se applicabile)

In letteratura è disponibile uno studio di costo-efficacia che ha valutato l'impiego di ingenolo mebutato nel trattamento della cheratosi attinica al volto e al cuoio capelluto (concentrazione di 150 mcg/g) o al tronco e sugli arti (concentrazione di 500mcg/g)<sup>3</sup>. Il confronto è stato effettuato con altre strategie terapeutiche impiegate per la cura della cheratosi attinica: diclofenac crema al 3% somministrata per 8 o 12 settimane, soluzione cutanea a base della associazione di 5-fluorouracile ed acido salicilico o la crioterapia. Lo studio è stato condotto in Scozia.

Non essendo disponibili studi di confronto diretto tra le varie opzioni terapeutiche, è stata effettuata una metanalisi a rete tra i vari agenti.

Nell'analisi sono stati proposti 4 scenari ognuno dei quali considera una durata di trattamento di 12 mesi: Il base case, lo scenario che considera l'insorgenza di eventi avversi, lo scenario che considera l'insorgenza di ricorrenza della patologia ed infine uno scenario dove si assume che tutti gli agenti siano equi-efficaci.

Nello scenario base-case gli ICER nel confronto tra ingenolo mebutato nella concentrazione da 150mcg/g (con indicazione di trattamento di volto e cuoio capelluto) e gli altri agenti sono stati:

- Confronto con diclofenac al 3% per 8 settimane: 44 sterline (circa 61 euro; 0,20£ incrementali e 0,0045 QALYs incrementali)
- Confronto con diclofenac al 3% per 12 settimane: 36 sterline (circa 50 euro; 0,20£ incrementali e 0,0054 QALYs incrementali)
- Confronto con unguento a base di 5-Fluorouracile per 4 settimane: 26.525 sterline (circa 37.000 euro; -62,88£ incrementali e -0,0024 QALYs incrementali)
- Confronto con unguento a base di 5-Fluorouracile/acido acetil salicilico per 12 settimane: 47 sterline (circa 65 euro; 0.20£ incrementali e 0,0042 QALYs incrementali)
- Confronto con la crioterapia: L'ingenolo mebutato è dominante

Nello scenario base-case gli ICER nel confronto tra ingenolo mebutato nella concentrazione da 500mcg/g (con indicazione di trattamento di tronco ed estremità) e gli altri agenti sono stati:

- Confronto con diclofenac al 3% per 8 settimane: 114 sterline (circa 159 euro; 0,20£ incrementali e 0,0018 QALYs incrementali)
- Confronto con diclofenac al 3% per 12 settimane: 74 sterline (circa 103 euro; 0,20£ incrementali e 0,0027 QALYs incrementali)
- Confronto con unguento a base di 5-Fluorouracile per 4 settimane: 12.150 sterline (circa 37.000 euro; -62,88£ incrementali e -0,0051 QALYs incrementali)



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Confronto con unguento a base di 5-Fluorouracile/acido acetil salicilico per 12 settimane: 134 sterline (circa 187 euro; 0.20€ incrementali e 0,0015 QALYs incrementali)</li> <li>- Confronto con la crioterapia: L'ingenolo mebutato è dominante</li> </ul> <p>Il secondo scenario presentato nell'analisi include la gestione degli eventi avversi. In questo caso entrambi i dosaggi dell'ingenolo sono dominanti rispetto alle altre terapie considerate, eccetto nel caso dell'ingenolo mebutato in dose da 500mcg/g in confronto con il 5-Fluorouracile (ICER 25.681, circa 36.000).</p> <p>Il terzo scenario include la possibilità di ricorrenza dell'evento e in questo caso l'ingenolo alla concentrazione di 150 mcg/g risulta costo-efficace nei confronti di diclofenac e del 5 fluorouracile associato all'acido salicilico, è dominante rispetto alla crioterapia ma non è costo-efficace nei confronti dell'unguento a base del solo 5-Fluorouracile. Nella concentrazione da 500 mcg/g, ingenolo risulta costo-efficace rispetto al diclofenac e al 5-fluorouracile ma non rispetto alla crioterapia e all'associazione 5-fluorouracile-acido salicilico.</p> <p>Il quarto scenario prende in considerazione la possibile equivalenza dei farmaci considerati e, nell'ottica di una minimizzazione dei costi, l'ingenolo mebutato ha un costo confrontabile ed in qualche caso inferiore rispetto alle alternative disponibili.</p> <p>Ricerca Medline condotta il 12/02/2015 con le parole chiave: " ingenol mebutate AND (cost[titl] OR economic[titl]).</p>
<b>Report di HTA (se applicabile)</b>	E' disponibile un report di HTA dello Scottish Medicines Consortium che riporta le informazioni contenute nell'analisi economica di Tolley et al <sup>3</sup> . Il report sostiene che le informazioni riportate siano sufficienti a dimostrare la costo-efficacia del prodotto rispetto ai comparator disponibili ed è stato pertanto inserito nel prontuario Scozzese <sup>4</sup> .
<b>Classificazione innovazione</b> <sup>6-7</sup>	Non innovativo
<b>Sperimentazioni in corso in ESTAV-Centro</b>	Non disponibile
<b>Data di redazione della scheda</b>	21/04/2015
<b>Estensore della scheda</b>	Valeria Fadda
<b>Commenti dell'estensore della scheda</b>	L'efficacia di ingenolo mebutato è stata valutata in tre studi comparativi verso placebo, dove si è dimostrato superiore nella proporzione di pazienti con riduzione assoluta o relativa di cheratosi attinica. Non sono disponibili studi di confronto



	diretto con altre terapie impiegate per tale indicazione, non è pertanto possibile valutare l'effettiva efficacia incrementale del nuovo farmaco rispetto ai comparator disponibili. Dal punto di vista economico il suo costo di trattamento risulta superiore rispetto alle alternative disponibili.
<b>Deliberazione del collegio tecnico ed eventuali restrizioni di impiego</b>	
<b>Richiesta portale numero:</b>	16203

Abbreviazioni: ND, non disponibile.

NOTA: L'innovazione può essere classificata in: 1) Innovazione ("Assoluta") Tipo A (studio comparativo che documenta la superiorità del nuovo prodotto rispetto all'intervento di riferimento); 2) Innovazione ("Me-Too") Tipo B (studio comparativo che documenta la equi-efficacia tra il nuovo prodotto e l'intervento di riferimento); 3) Non Innovativo Tipo C (nessuno studio comparativo).

## BIBLIOGRAFIA

1. 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. doi: 10.1056/NEJMoa1111170
2. Berman B, Goldenberg G, Hanke CW, Tying SK, Werschler WP, Knudsen KM, Larsson T, Swanson N. Efficacy and safety of ingenol mebutate 0.015% gel after cryosurgery of actinic keratosis: 12-month results J Drugs Dermatol. 2014 Jun;13(6):741-7.
3. Tolley K, Kemmett D, Thybo S, Nasr R, Smethurst H. A cost-utility analysis of ingenol mebutate gel for the treatment of actinic keratosis: a Scottish perspective. Eur J Health Econ. 2015 Mar 21. [Epub ahead of print]
4. Scottish Medicines Consortium. Ingenol mebutate, 150 & 500micrograms/g, gel (Picato®), assessment report. Available at: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ingenol\\_mebutate\\_gel\\_Picato\\_FINAL\\_FEBRUARY\\_2013\\_amended\\_04.03.13\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/ingenol_mebutate_gel_Picato_FINAL_FEBRUARY_2013_amended_04.03.13_for_website.pdf) Last accessed: 21/04/2015



ESTAV Centro ● Sede legale 50125 Firenze Viale Michelangiolo 41 ● Telefono 055 6577 328-453 ● Fax 055 6577547

P.I. e C.F. 05577300485 ● [www.estav-centro.toscana.it](http://www.estav-centro.toscana.it) ● direzione@estav-centro.toscana.it