

Linee guida terapeutiche /1

**Trattamento sistemico
della psoriasi cronica
a placche moderata-grave**

***Etanercept
nel trattamento della
psoriasi in età pediatrica***

Aggiornamento Febbraio 2012

**A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare
sui Farmaci Biologici in Dermatologia
Regione Emilia-Romagna**

Il contesto

Nel 35% dei casi l'esordio della malattia avviene prima dei 20 anni, come ha mostrato uno studio su 5.600 pazienti con psoriasi. L'età di esordio varia, a seconda delle fonti, dai 4 ai 10 anni (Benoit S. 2007).

Criteri di gravità della malattia

Come per l'adulto gli indici utilizzati per definire la gravità della psoriasi a placche sono il PASI e la BSA. Per quanto riguarda la qualità della vita sono stati sviluppati indici specifici per l'età pediatrica quali il CDLQI (Children's Dermatology Life Quality che va da 0 a 30, più è alto peggiore è la qualità di vita) o il PedsQL™ (Pediatric Quality of Life Inventory™) (Varni J. W. 2011). L'indice di qualità di vita dovrebbe essere sempre impiegato in combinazione con PASI o BSA.

Viene definita "moderatamente grave" una psoriasi cronica a placche con valori di **PASI>10** o di **BSA>10%** (valori persistentemente elevati per oltre 6 mesi), e "grave" una psoriasi con valori di **PASI>20** o **BSA>20%** (valori persistentemente elevati per oltre 6 mesi)

(Silverberg N. B. 2009).

Quando il PASI è fra 10 e 20 e CDLQI >10 e a questi sono associate lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali, la psoriasi può essere definita grave.

Criteri di mancata risposta al trattamento

Come per l'adulto l'obiettivo del trattamento è ottenere la remissione clinica mantenendola nel tempo con un profilo accettabile di tossicità.

Una misura surrogata della remissione clinica è il PASI₇₅ adottato negli studi clinici come esito principale di efficacia, vale a dire un miglioramento del 75% del PASI dopo un trattamento adeguato per dosi e durata (mediamente dalle 10 alle 16 settimane di trattamento).

L'adozione del 75% rappresenta una quota arbitraria di miglioramento; è stato proposto che anche il 50% di miglioramento sia considerato clinicamente rilevante e possa rappresentare per il singolo paziente una soddisfacente risposta.

Trattamenti disponibili

Nella maggior parte dei casi la malattia può essere controllata dalla sola terapia topica o dalla fototerapia con UV-B a banda stretta (nelle fasce di età in cui è praticabile). In caso di inefficacia dei trattamenti topici si ricorre ai sistemici che rispecchiano sostanzialmente quelli dell'adulto anche se gli studi eseguiti in età pediatrica sono generalmente molto limitati (Benoit S. 2007).

I farmaci di scelta sono quindi: acitretina, metotrexate, ciclosporina e PUVA (per un'analisi più approfondita delle caratteristiche di tali farmaci vedi il documento regionale: "trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave" linee guida terapeutiche/1). Di seguito vengono evidenziate alcune problematiche tipiche dell'uso pediatrico di tali farmaci.

Metotrexate (MTX)

L'indicazione registrata è generica, non vi è alcun riferimento all'uso pediatrico; sicurezza ed efficacia nei pazienti pediatrici è stata stabilita solo per la chemioterapia antitumorale e nell'artrite giovanile poliarticolare (dai 2 anni di età).

Acitretina

Anche se l'indicazione registrata è generica e

non vi è alcun riferimento all'uso pediatrico, in scheda tecnica sono però indicati i dosaggi in bambino senza alcun riferimento alle fasce di età. Poiché l'uso continuato può provocare alterazioni dei processi di ossificazione è consigliabile farne un uso limitato a specifici periodi di tempo e controllare accuratamente lo sviluppo scheletrico. L'uso è problematico dopo la pubertà per un elevato rischio teratogeno (che persiste per 2 anni dopo la sospensione del trattamento) per cui le adolescenti in età fertile ed i genitori debbono essere informati di ciò e se si inizia un trattamento deve essere firmato un consenso informato da parte della paziente e di entrambe i genitori; è inoltre raccomandato alle madri dei bambini psoriasici in trattamento con acitretina di non preparare le dosi di farmaco per i figli (spezzare o polverizzare le compresse per personalizzare la dose) in quanto tale azione potrebbe essere rischiosa in una donna in età fertile. Solitamente una preparazione di acitretina in bustine viene preparata dalle farmacie ospedaliere.

Trattamenti disponibili con farmaci biologici

L'etanercept è l'unico farmaco biologico ad aver avuto l'indicazione pediatrica (dal 2010)

Il ruolo dell'etanercept nel trattamento sistemico della psoriasi a placche moderata-grave in età pediatrica

nel "trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire dai 6 anni di età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse".

Ciclosporina

L'indicazione registrata è generica, non vi è alcun riferimento all'uso pediatrico.

In scheda tecnica sono però indicati i dosaggi nel bambino e si afferma che bambini da un anno di età in poi hanno ricevuto ciclosporina a dose standard senza particolari problemi.

PUVA terapia

E' controindicata fino ai 12 anni di età.

Evidenze a supporto

Ad oggi sono disponibili:

- un unico studio registrativo (RCT di fase III in doppio cieco, vs placebo) della durata complessiva di 48 sett. su 211 pz. con psoriasi a placche di grado moderato-severo con PASI score medio 16,4; durata media della malattia di 5,5 anni ed età mediana di 13 anni di cui il 36% nella fascia di età 4-11 anni e solo 19 casi con età < 8 anni. Rispetto al trattamento i pazienti erano naive ai biologici ed erano considerati non responder ad un trattamento topico o sistemico. Lo studio si svolgeva in 3 fasi successive che via via reclutavano i pazienti responders alle fasi precedenti e si proponeva di valutare l'efficacia (frequenza di raggiungimento di PASI₇₅) di etanercept vs placebo e il mantenimento dell'effetto nel tempo (Paller A. S. 2008);
- uno studio di estensione in aperto della durata di 264 settimane (su 181 pz. che hanno terminato la 48° settimana dello studio registrativo raggiungendo almeno un PASI₅₀ e senza manifestare EA clinicamente rilevanti) aveva l'obiettivo di valutare la sicurezza (esito primario) e l'efficacia sul lungo termine (264 settimane) (Paller A. S. 2010).
- Un sottostudio a posteriori nei pazienti che in qualche momento dello studio registrativo o dello studio di estensione avevano meno di 8 anni. Tale sottoanalisi è stata fatta per consentire l'estensione dell'indicazione dai 6 anni di età. Si trattava, per entrambi gli studi di 17 pz. Al termine dello studio registrativo 3 (17.6%) avevano 4 aa, 4 (23.5%) avevano 5 aa, 3 (17.6%) avevano 6 aa e 7 (41.2%) avevano 7 aa. (EMA 2011)

Entrambi gli studi sono stati pubblicati, la descrizione dello studio e dei suoi risultati sono reperibili sull'EPAR (EMA 2008) e suoi aggiornamenti (EMA 2011). Il primo studio, molto complesso è stato costruito in modo da consentire il maggior numero di risposte con la minor esposizione possibile dei bambini al pla-

cebo; la fase valutata per l'esito primario è la prima e dura solo 12 settimane.

Benefici (dello studio registrativo)

Studio registrativo

Prima fase su 211 pazienti (studio randomizzato vs placebo della durata di 12 settimane): alla 12° settimana la frequenza del PASI₇₅ (esito primario) era significativamente maggiore con etanercept rispetto al placebo (rispettivamente 57% e 11%). Risultati analoghi sono stati osservati nel sottogruppo di bambini di età 6-7 anni valutati a posteriori: PASI₇₅ raggiunto nel 73% dei trattati con etanercept e nel 17% dei trattati con placebo.

Seconda fase su 208 pazienti (studio in aperto in cui i pz. che hanno terminato la fase 1 e quelli che ne sono usciti per inefficacia assumevano etanercept per 24 settimane): alla 24° settimana il 69% dei pazienti già trattati con ETA e il 62% dei pz. in precedenza trattati con placebo raggiungevano PASI₇₅. La risposta si è mantenuta per tutte le 24 sett. di trattamento e fino alla 36° settimana.

Nel sottogruppo di bambini di età 6-7 anni valutati a posteriori il PASI₇₅ alla 24° settimana è stato raggiunto nell'83% dei già trattati con etanercept e nell'82% di quelli in precedenza trattati con placebo. Tali risultati alla 36° settimana erano rispettivamente 83% e 73%.

Terza fase su 138 pazienti (studio randomizzato in cui i pazienti che avevano raggiunto il PASI₅₀ alla 24° settimana o il PASI₇₅ alla 36° settimana venivano nuovamente randomizzati vs placebo per 12 settimane per valutare l'effetto della sospensione del trattamento attivo). Il 49% dei soggetti randomizzati a placebo ha mantenuto il PASI₇₅ per 12 settimana dopo la sospensione del trattamento; per i pazienti randomizzati ad etanercept tale percentuale sale all'85%. Complessivamente, meno del 50% dei soggetti in ciascun gruppo perde la risposta durante il periodo di sospensione, ma

Il ruolo dell'etanercept nel trattamento sistemico della psoriasi a placche moderata-grave in età pediatrica

comunque un solo periodo di trattamento con etanercept ha dimostrato di non essere sufficiente, il 42% dei pazienti infatti ha dovuto riprendere il trattamento. Non ci sono correlazioni fra tali esiti, l'età dei pazienti e la durata del trattamento.

Studio di estensione

Sono attualmente disponibili:

- un'analisi ad interim a 96 settimane dell'intera casistica
- un'analisi ad interim a 96 settimane dei 14 pazienti che in una qualsiasi fase dello studio registrativo avevano 6 o 7 anni e che erano ancora nello studio al tempo della valutazione.

La globalità dei pazienti ha mantenuto l'efficacia del trattamento: presentavano un PASI 50, 75, and 90 rispettivamente l'89%, il 61% e il 30% dei bambini.

La stessa cosa è stata osservata per i bambini con 6 o 7 anni; anche alla settimana 96 infatti avevano un PASI 50, 75, and 90 rispettivamente nell'85%, 69%, e 54% dei casi.

Rischi

Nello **studio registrativo** gli eventi avversi sono presentati solo in modo descrittivo; nel corso del trattamento in aperto con etanercept si sono osservati 3 EA gravi (cisti ovarica che ha necessitato della rimozione chirurgica, gastro enterite con disidratazione, polmonite, unico dei 3 EA considerato correlato al trattamento). Gli EA più frequenti sono stati; infezioni delle vie aeree superiori, congestione nasale, tosse, mal di testa, papilloma cutaneo. Durante le 48 settimane dello studio la produzione di anticorpi anti etanercept si è verificata nel 9,6% dei casi, gli anticorpi non erano mai neutralizzanti.

Nello studio di estensione i risultati pubblicati (di tipo descrittivo) si limitano ad una analisi ad interim a 96 settimane (sono stati valutati il 76% dei pazienti randomizzati). Almeno un EA si è verificato nell'80% dei trattati: infezioni delle vie aeree superiori (24,9%), nasofaringiti (17,1%), mal di testa (11,6%), papilloma cutaneo (6,6%), febbre (6,1%), tosse (5,5%), acne (5%), faringite (5%). In 3 pazienti sono stati osservati 5 EA gravi (ansia, occlusione intestinale post intervento, dolori addominali che si sono poi rivelati patognomonici di un aborto) nessuno dei quali è stato correlato al trattamento sperimentale. Gli EA sono stati causa di sospensione del trattamento nell'1,6% dei casi.

Un'analisi post marketing dei dati di sicurezza conferma sostanzialmente il profilo evidenziato negli studi registrativi.

Uno studio in aperto che ha seguito un gruppo di 69 pazienti pediatrici (età media 10 aa) affetti da artrite reumatoide giovanile in trattamento continuo con etanercept per 8 anni ha evidenziato un accettabile profilo di sicurezza; durante lo studio non sono emersi casi di neoplasie solide, linfomi malattie demielinizzanti o lupus (Lovell D. J. 2008). Tali dati confermano quelli di un registro tedesco su analogia patologia pubblicati in precedenza (Horneff G. 2004). L'evento avverso che è stato oggetto di un maggior numero di approfondimenti è rappresentato dalle complicanze infettive (Grijalva C. G. 2011); negli studi e nelle revisioni sistematiche che considerano tale evento avverso si va da nessuna differenza ad un aumento delle complicanze infettive pari a 4 volte nei trattati con anti TNF rispetto ai controlli. La frequenza di tali complicanze tende a ridursi nei trattamenti prolungati (Dixon W. 2011). Le differenze che si osservano nei risultati dei vari studi sono attribuibili:

- alle caratteristiche dei gruppi di controllo utilizzati, ad esempio la presenza o assenza di trattamento con MTX, con altri DMARDs o con corticosteroidi
- alle differenze nelle caratteristiche delle popolazioni e nel loro rischio intrinseco di sviluppare infezioni.

Rapporto rischi / benefici

Sulla base dei risultati dello studio registrativo e dello studio di estensione (i cui risultati si limitano per ora a 96 settimane) e della successiva analisi eseguita per entrambi gli studi per il piccolo gruppo di bambini di 6-7 aa di età l'EMA osserva che:

- i dati di efficacia disponibili riguardano l'uso del farmaco sul breve termine,
- i dati di sicurezza disponibili sono solo sul breve termine e mostrano una tendenza ad un aumentato rischio di infezioni.
- l'analisi del piccolo sottogruppo di 6-7 anni non ha mostrato differenze rispetto alla popolazione dagli 8 ai 17 anni sia per quanto riguarda l'efficacia sia per quanto riguarda la sicurezza.

L'EMA conclude per un uso prudente del farmaco riservato solo ai bambini con più di 6 anni e affetti da psoriasi grave non controllati da altre terapie sistemiche o dalla fototerapia o intolleranti a queste.

Nell'ambito del *risk management plan* è stato previsto un registro della durata di 5 anni che dovrebbe fornire informazioni sulla sicurezza nel lungo termine.

RACCOMANDAZIONE

Sulla base dei dati disponibili e alla stregua di quanto deciso per la psoriasi a placche dell'adulto, il gruppo di lavoro concorda che nella psoriasi cronica a placche del bambino il trattamento con etanercept possa essere considerato quando tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- età > 6 anni;
- presenza di PASI >20 o BSA >20% oppure PASI fra 10 e 20 e CDLQI>10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali;
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX;
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina;
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione ad acitretina (se <12 anni);
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a PUVA terapia (se >12 anni).

Per la gestione dell'etanercept in termini di indicazioni, controindicazioni e avvertenze d'uso fare riferimento al documento regionale: *"Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave"* - *Linee Guida Terapeutiche/1*.

INDICATORI PER IL MONITORAGGIO

Documentazione di:

- età del paziente;
- mancata o inadeguata risposta ad almeno 3 trattamenti sistemici a seconda dell'età e/o presenza di specifiche controindicazioni agli stessi (*vedi raccomandazione*);
- compilazione trimestrale di una scheda di monitoraggio clinico e risultati ottenuti espressi come percentuale di raggiungimento di PASI₇₅ e PASI₅₀ con documentazione della eventuale comparsa di eventi avversi.

Bibliografia

- Benoit S et Al. Childhood psoriasis Clinics in Dermatology 2007; 25: 555–562
- EMA 2008 (European Medicines Agency *evaluation of medicines for human use*): Assessment report for Embrel® International Nonproprietary Name: INN- etanercept Procedure No. EMEA/H/C/262/II/94 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000262/WC500027362.pdf (ultima consultazione gennaio 2012)
- Dixon W et Al. Is Anti-TNF Therapy Safer than Previously Thought? JAMA 2011; 306 (21): 2380-2381
- EMA 2011 (European Medicines Agency *evaluation of medicines for human use*): Assessment report for Enbrel® International Nonproprietary Name: Etanercept. Procedure No. Type II variation EMEA/H/C/262/II/134 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000262/WC500113064.pdf (ultima consultazione gennaio 2012)
- Grijalva C G et Al. Initiation of Tumor Necrosis Factor-Antagonists and the Risk of Hospitalization for Infection in Patients With Autoimmune Diseases. JAMA. 2011;306(21):2331-2339
- Horneff G et Al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:1638–44.
- Lovell D J Safety and Efficacy of up to Eight Years of Continuous Etanercept Therapy in Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis. Arthritis & Rheumatism 2008; 58: (5) 1496–1504
- Paller A S et Al. Etanercept Treatment for Children and Adolescents with Plaque Psoriasis. N Engl J Med 2008;358:241-51.
- Paller A S et Al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque Psoriasis J Am Acad Dermatol. 2010 Nov;63(5):762-8
- Silverberg N B Pediatric psoriasis: an update. Therapeutics and Clinical Risk Management 2009; 5: 849–856
- Varni J W et Al. Health-related quality of life of pediatric patients with moderate to severe pla-

Il documento è stato prodotto dal gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia RER e approvato dalla Commissione Terapeutica Regionale.

Composizione del gruppo di lavoro

Dermatologi: Di Lernia V. (Azienda Ospedaliera di Reggio Emilia), Di Nuzzo S. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Parma), Lasagni C. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena), Patrizi A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Bologna), Virgili A.R. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Ferrara)

Metodologia e coordinamento: Magrini N. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena), Marata A.M. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena), Trombetta S. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

Farmacisti: De Rosa M. (Azienda USL di Modena), Fiacchi Paola (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Bologna), Pieraccini F. (Azienda USL di Forlì); Santachiara S. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)

Direzione Sanitaria: Miselli Maurizio (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)

Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna: Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco), Carati D. (Servizio Politica del Farmaco), Sangiorgi E. (Servizio Politica del Farmaco)