

Linee guida terapeutiche /7

Trattamento sistemico dell'Artrite Psoriasica nell'adulto

*con particolare riferimento
ai farmaci biologici (bDMARDs)
e ai "targeted synthetic" (tsDMARDs)*

aggiornamento di Luglio 2023

A cura del Gruppo multidisciplinare sui Farmaci Biotecnologici
in Reumatologia e Dermatologia
Regione Emilia-Romagna

Gruppo di lavoro multidisciplinare in Reumatologia e Dermatologia RER

Reumatologi

Bezzi A. (Azienda USL della Romagna)
Caruso A. (Azienda USL di Reggio Emilia)
Fusconi M. (IRCCS-Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna - AUSL di Bologna)
Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)
Salvarani C. (Azienda USL di Reggio Emilia)
Sebastiani M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

Dermatologi

Conti A. (Azienda USL della Romagna)
Corazza M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)
Di Lernia V. (Azienda USL di Reggio Emilia)
Di Nuzzo S. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)
Motolese A. (Azienda USL di Reggio Emilia)
Patrizi A. (Professore Alma Mater Università di Bologna)

Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (Settore Assistenza Ospedaliera-Area governo del Farmaco e Dispositivi Medici)
Pasi E. (Settore Assistenza Ospedaliera-Area governo del Farmaco e Dispositivi Medici)

Linee guida terapeutiche n. 7 - 2023

© Regione Emilia-Romagna 2023
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico dell'Area governo del Farmaco e Dispositivi Medici del Settore di Assistenza Ospedaliera.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia e dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'Artrite Psoriasica nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 7, Aggiornamento Luglio 2023. Assessorato Cura della persona, Salute e Welfare Regione Emilia Romagna.

Premessa

Il presente documento che costituisce l'aggiornamento del precedente "Doc PTR n. 210: Linee guida terapeutiche/7. Trattamento sistemico dell'Artrite Psoriasica nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici. Aggiornamento gennaio 2016" si è reso necessario per la disponibilità di nuovi farmaci per il trattamento di questa malattia e per la pubblicazione di aggiornamenti delle Linee Guida/Raccomandazioni delle principali Società Scientifiche nazionali ed internazionali.

Il Gruppo di Lavoro ha scelto di mantenere un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso.

Le raccomandazioni contenute nel presente documento derivano dall'analisi delle migliori evidenze disponibili su classificazione, criteri diagnostici e terapie, in particolare con farmaci biotecnologici (per semplicità definiti in seguito biologici) e farmaci sintetici orali a bersaglio (*targeted synthetic therapy*) per il trattamento dell'Artrite Psoriasica, con particolare riferimento alla definizione del loro profilo beneficio-rischio.

Il documento si occupa del trattamento dell'artrite psoriasica con farmaci sistemici rimborsati dal SSN e non entra nel merito dei criteri clinici e strumentali per l'inizio della terapia di fondo convenzionale dell'artropatia psoriasica.

Le raccomandazioni sono state prodotte da un gruppo di lavoro multidisciplinare, composto da rappresentanti delle figure cliniche coinvolte nel percorso di cura dell'AP e sono rivolte a tutti i professionisti sanitari della Regione Emilia Romagna che prescrivono farmaci per il trattamento dell'Artrite Psoriasica.

I quesiti individuati dal Panel sono:

Quesito 1. Che cosa si intende per Artrite Psoriasica e quali criteri si utilizzano per la diagnosi? Quali sono gli scenari clinici in cui viene classificata?	<i>pag. 5</i>
Quesito 2. Come definire il grado di attività dell'Artrite Psoriasica? Quali sono i fattori prognostici di gravità di malattia?	<i>pag. 8</i>
Quesito 3. Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica?	<i>pag. 10</i>
Quesito 4. Qual è lo standard iniziale di cura per ogni scenario clinico?	<i>pag. 12</i>
Quesito 5. Come definire la risposta al trattamento? Quando iniziare un trattamento con bDMARDs?	<i>pag. 15</i>
Quesito 6. Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili? Quali i dati di sicurezza?	<i>pag. 18</i>
Quesito 7. Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs? Quali i dati di sicurezza?	<i>pag. 36</i>
Quesito 8. Esistono criteri per associare un csDMARD ad un bDMARD o ad un tsDMARD?	<i>pag. 49</i>
Quesito 9. Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con bDMARDs o tsDMARDs	<i>pag. 50</i>
Quesito 10. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con bDMARDs o tsDMARDs in caso di risposta positiva?	<i>pag. 51</i>
Bibliografia	<i>pag. 53</i>
Allegati	<i>pag. 58</i>

Abbreviazioni

aa =anni	IXE = ixekizumab
ADA = adalimumab	JAKi = inibitori delle JANUS chinasi
AP = artrite psoriasica	LDA = <i>low disease activity</i>
APR= apremilast	LEF = leflunomide
BID= due volte al giorno	LG = linea guida
boDMARD = farmaci antireumatici biologici <i>originator</i> modificanti la malattia	mTSS = <i>Total Sharp Score</i> modificato
bsDMARDs = farmaci antireumatici biologici biosimilari modificanti la malattia	MTX = metotressato
CSA = ciclosporina	PBO = placebo
csDMARD = farmaci antireumatici convenzionali di sintesi modificanti la malattia	PCR = proteina C reattiva
CTZ = certolizumab peghilato	paz = pazienti
DAS = <i>disease activity score</i>	Q2W = ogni 2 settimane
EA = eventi avversi	Q4W = ogni 4 settimane
ETA = etanercept	RIS = risankizumab
Eow = <i>every other week</i> (ogni 2 settimane)	SEC = secukinumab
ev = endovena	sc = sottocute
FR = fattore reumatoide	sett. = settimana
FU = Follow-Up	SSN = Servizio Sanitario Nazionale
GdL = Gruppo di Lavoro	SSZ = sulfasalazina
gg = giorni	SJC = conta delle articolazioni tumefatte
GOL = golimumab	TA = <i>technology appraisal</i>
GUS = guselkumab	TOFA = tofacitinib
HAQ = <i>Health Assessment Questionnaire</i>	tsDMARDs = farmaci antireumatici " <i>targeted</i> " di sintesi modificanti la malattia
HCQ = idrossiclorochina	T2T = <i>treat to target</i>
IL = interleuchine	TJC = conta delle articolazioni dolenti
INF = infliximab	UPA = upadacitinib
ITT = <i>intention to treat</i>	UST = ustekinumab
	VES = velocità di eritrosedimentazione
	vs = versus

Quesito 1

Cosa si intende per artrite psoriasica e quali criteri si utilizzano per la diagnosi?

Quali sono gli scenari clinici in cui viene classificata?

DEFINIZIONE

Il panel, facendo propria la definizione della Società Italiana di Reumatologia (SIR), definisce l'Artrite Psoriasica (AP) come la componente articolare della malattia psoriasica. Presenta manifestazioni fenotipiche eterogenee sia in termini di interessamento muscoloscheletrico (sinovite, spondilite, entesite, dattilite), che di estensione di malattia.

Per la diagnosi dell'Artrite Psoriasica Il Gruppo di Lavoro concorda nel seguire i criteri di classificazione definiti dal gruppo di studio CASPAR (**CIAS**sification Criteria for **P**soriatic **AR**thritis).

In accordo con le raccomandazioni delle principali Società scientifiche il GdL concorda sull'opportunità di individuare 5 scenari clinici, che possono mutare nel tempo e/o associarsi tra loro.

Scenario 1: predominanza di artrite periferica.

Scenario 2: predominanza di spondilite psoriasica (sacro-ileite e/o spondilite), con o senza artrite periferica.

Scenario 3: predominanza di entesite

Scenario 4: predominanza di dattilite

Scenario 5: predominanza di psoriasi cutanea e/o ungueale.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

L'Artrite Psoriasica (AP) è una malattia infiammatoria cronica, eterogenea e potenzialmente invalidante il cui trattamento richiede un approccio multidisciplinare.

Si può manifestare in qualsiasi periodo della vita ma più comunemente tra i 30-50 anni di età, con la stessa incidenza tra uomini e donne. Nella maggioranza dei casi il quadro cutaneo precede quello articolare.

In Italia si stima che un terzo della popolazione affetta da psoriasi presenti o possa sviluppare un'artrite psoriasica.

Molte sono le Linee Guida (LG) che ne definiscono i criteri diagnostici e le strategie terapeutiche; sulla base della rappresentatività delle competenze reumatologiche e dermatologiche e delle caratteristiche metodologiche dei singoli documenti (gruppo multidisciplinare, revisione sistematica della letteratura e presenza di un *grading* delle raccomandazioni) il Gruppo di Lavoro (GdL) ha individuato le seguenti LG e le ha confrontate rispetto ai singoli quesiti clinici individuati:

- Società Italiana di Reumatologia (SIR) (Marchesoni A 2017)
- *French Society of Rheumatology* (FSR) (Wendling D 2018);
- *American College of Rheumatology /National Psoriasis Foundation* (ACR/NPF) (Singh JA, 2019);

- *European League Against Rheumatism* (EULAR) (Gossec L, 2020);
- *EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris* (Nast A 2020);
- *Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*. (G.R.A.P.P.A.) (Coates LC 2022_b);
- *British Society of Rheumatology* (BSR) (Tucker L 2022).

Rispetto alla definizione di AP il GdL ha fatto propria la definizione della Società Italiana di Reumatologia che definisce la AP come la componente articolare della malattia psoriasica, condizione che può colpire differenti organi, le cui manifestazioni fenotipiche sono eterogenee in termini sia di interessamento articolare che di estensione di malattia. I pazienti possono presentare differenti associazioni di sinovite periferica, dattilite, entesite e spondilite ognuna delle quali può variare in termini di estensione, intensità della infiammazione, evoluzione e risposta alla terapia (Marchesoni A 2017).

Per la diagnosi dell'Artrite Psoriasica tutte le LG raccomandano di seguire i criteri di classificazione definiti dal gruppo di studio CASPAR (**CIAS**sification Criteria for **P**soriatic **AR**thritis).

I criteri CASPAR sono criteri classificativi, costruiti su dati di pazienti con malattia di lunga durata (Taylor W 2006).

E' stato dimostrato (Chandran V 2007) che tali criteri hanno una alta sensibilità sia nella AP precoce (durata media di malattia un anno) che in quella tardiva (durata media di malattia undici anni) rispettivamente 99,1% e 97,2%. Successivamente è stata valutata la sensibilità e specificità di tali criteri testandoli esclusivamente nella fase precoce della malattia dimostrando una sensibilità e specificità rispettivamente del 87,4% e 99,1% (Coates LC 2012). Si può quindi affermare che i criteri CASPAR siano utili per l'identificazione dei pazienti sia con malattia precoce sia con malattia "stabilizzata" e che tali criteri, anche se classificativi, possono essere di supporto allo specialista di riferimento (reumatologo) per la diagnosi clinica di AP.

Per formulare la diagnosi di AP è necessario che il paziente presenti:

- una malattia infiammatoria articolare in atto oppure
- dati anamnestici certi di infiammazione articolare

e che applicando i criteri CASPAR sia raggiunto uno score di almeno 3 punti sulle condizioni cliniche indicate nella tabella 1.

Tutti i documenti di riferimento concordano nell'individuare 4 differenti scenari artritici di AP, ognuno dei quali caratterizzato da una manifestazione dominante. Tali scenari rappresentano un razionale largamente condiviso dalla comunità scientifica ed un passaggio imprescindibile per definire in modo mirato e personalizzato la strategia terapeutica più appropriata, secondo un approccio multidisciplinare.

In accordo con le raccomandazioni del G.R.A.P.P.A. e dell'AAD, il GdL concorda sull'opportunità di prevedere un 5° scenario, in cui è predominante la componente cutanea.

Scenario 1: predominanza di artrite periferica.

Scenario 2: predominanza di spondilite psoriasica (sacro-ileite e/o spondilite), con o senza artrite periferica.

Scenario 3: predominanza di entesite (infiammazione ai siti d'inserzione dei tendini, legamenti o capsule articolari)

Scenario 4: predominanza di dattilite (tumefazione uniforme di una o più dita delle mani o dei piedi comunemente detta "dito a salicciotto").

Scenario 5: predominanza di psoriasi cutanea e/o ungueale.

Tali scenari possono mutare nel tempo e/o associarsi tra loro.

Di seguito vengono descritti, per ogni scenario, i criteri diagnostici specifici condivisi dal gruppo.

Scenario 1: la diagnosi di artrite periferica presuppone la presenza di una o più articolazioni dolenti e/o tumefatte. L'artrite può presentarsi in un pattern oligoarticolare e talvolta monoarticolare, spesso asimmetrico, con la tendenza, nel tempo, a diventare gradualmente poliarticolare e

Tabella 1. Criteri CASPAR e punteggi attribuiti ad ogni condizione clinica (Taylor W 2006).

Condizioni cliniche al momento della valutazione specialistica	punti
Psoriasi in atto*, anamnesi personale# o familiare° di psoriasi.	2
Presenza di tipica distrofia psoriasica ungueale incluse onicolisi, pitting e ipercheratosi.	1
Negatività al reumatest, eseguito con qualsiasi metodica tranne il metodo al latex .	1
Contemporanea presenza di dattilite, definita come ingrossamento delle dita o storia di dattilite, diagnosticata da uno specialista (reumatologo, dermatologo).	1
Evidenza radiografica (su radiografie standard delle mani e/o dei piedi) di una formazione juxta-articolare di nuovo osso evidenziabile come ossificazione mal definita in prossimità dei margini articolari (escludendo la formazione di osteofiti).	1

*Definita come una malattia della cute o del cuoio capelluto presente al momento della valutazione da parte del dermatologo o del reumatologo.

#La storia personale di una pregressa psoriasi può essere riferita dal paziente o da un professionista.

° La storia familiare può risalire alla prima o alla seconda generazione.

simmetrico. Per oligoarticolare si intende un'artrite che interessa fino a 4 articolazioni.

Scenario 2: la diagnosi di spondilite psoriasica o malattia assiale prevede che vengano soddisfatti specifici criteri validati per le Spondiloartriti (SpA) dalla *Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS)* e riportati in tabella 2. Tali criteri prevedono la loro applicazione non oltre i 45 anni di età ma considerato che nell'AP il coinvolgimento assiale può presentarsi anche dopo i 45 anni, il Gruppo di lavoro suggerisce di non considerare vincolante il limite di età indicato dai criteri ASAS.

Scenario 3: la diagnosi di entesite è essenzialmente clinica: presenza di dolore alla palpazione associato o meno a tumefazione nella sede delle entesi. Quando necessario la diagnosi clinica potrà essere supportata da esami strumentali (ultrasuoni con power doppler o RM).

Scenario 4: la diagnosi di dattilite è essenzialmente clinica; vengono contate il numero di dita delle mani e/o dei piedi coinvolte dalla tumefazione. La tumefazione è dovuta a sinovite e/o tenosinovite a cui si associa edema dei tessuti molli.

Scenario 5: la diagnosi di psoriasi è clinica, in situazioni dubbie è possibile ricorrere all'esame istologico.

Tabella 2. Criteri ASAS per la diagnosi di Spondiloartrite assiale (Rudwaleit M 2009) in pazienti con dolore lombare da 3 o più mesi e comparsa prima dei 45 anni di età[#]

Sacroileite all'imaging* con ≥ 1 caratteristica di SpA [#]	oppure	HLA-B27 con ≥ 2 caratteristiche di SpA [#]
<p># caratteristiche cliniche/ laboratoristiche delle SpA</p> <ul style="list-style-type: none">▪ rachialgia infiammatoria▪ artrite▪ entesite (tallone)▪ uveite▪ dattilite▪ psoriasi▪ M. di Crohn/colite ulcerosa▪ buona risposta ai FANS▪ storia familiare di SpA▪ HLA-B27▪ PCR elevata	<p>* Definizione di sacroileite all'imaging</p> <ul style="list-style-type: none">▪ presenza di infiammazione attiva alla risonanza, fortemente suggestiva di sacroileite associata a SpA <p>oppure</p> <ul style="list-style-type: none">▪ sacroileite definita all'RX secondo i criteri New York	

[#] vedi commento scenario 2

Quesito 2

Come definire il grado di attività dell'Artrite Psoriasica?

Quali sono i fattori prognostici di gravità di malattia?

DEFINIZIONE

Il grado di attività della AP è necessariamente legato alla definizione della gravità degli specifici scenari clinici e delle manifestazioni prevalenti che li caratterizzano.

In considerazione del fatto che le caratteristiche cliniche dell'AP non consentono di identificare un unico strumento validato per la definizione dell'attività globale di malattia, **il Gruppo di lavoro propone di adottare specifici strumenti di valutazione sia dell'attività che della risposta clinica**, validati per ogni singolo scenario clinico e di seguito elencati.

- * Artrite periferica: indice DAPSA - *Disease Activity index for PSoriatic Arthritis* e criteri classificativi MDA - *Minimal Disease Activity*.
- * Spondilite psoriasica: questionario BASDAI - *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*.
- * Entesite: criteri LEI - *Leeds Enthesitis Index*
- * Dattilite: conta delle dita con dattilite.
- * Psoriasi cutanea a placche: PASI - *Psoriasis Area and Severity Index* o BSA - *Body Surface Area* e DLQI - *Dermatology Life Quality Index*.

Gli strumenti di valutazione identificati dal Gruppo sono descritti singolarmente negli allegati da 1 a 7.

Fattori prognostici negativi

I principali **fattori prognostici** per comparsa di danno radiologico rilevante e conseguente disabilità individuati dagli studi sono:

- numero delle articolazioni dolenti e/o tumefatte alla presentazione;
- numero delle articolazioni clinicamente danneggiate (articolazione con funzione compromessa per disassamento, sublussazione, riduzione del movimento e grado di deformità dell'articolazione);
- presenza di segnale power doppler all'ecografia;
- presenza di erosioni all'esordio;
- presenza di dattilite;
- VES e PCR elevate all'esordio.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il Gruppo di lavoro non si occupa di definire i criteri per iniziare il trattamento farmacologico di base ma si propone di identificare i parametri clinici e strumentali per definire il grado di attività di malattia dopo la terapia di fondo tradizionale, al fine di individuare i principi per l'utilizzo appropriato dei farmaci nelle linee di trattamento successive alla prima, nei singoli scenari clinici.

Grado di attività

Il grado di attività della AP non può prescindere da una valutazione dei singoli scenari clinici ed è necessariamente legato alla definizione di gravità delle manifestazioni prevalenti che li caratterizzano.

Dopo una approfondita disamina della letteratura e in considerazione del fatto che le caratteristiche cliniche dell'AP non consentono di identificare un unico strumento validato per la definizione dell'attività globale di malattia, il Gruppo di lavoro propone di adottare specifici strumenti di valutazione sia dell'attività che della risposta clinica, validati per ogni singolo scenario clinico.

Strumenti identificati dal Gruppo di lavoro per valutare l'attività

Scenario 1: il grado di attività nelle forme di AP con predominanza di **artrite periferica**, può essere valutato con i seguenti strumenti:

- ***Disease Activity index for PSoriatic Arthritis*** (DAPSA). Si tratta di un indice composito il cui punteggio deriva dalla valutazione 5 elementi: il numero delle articolazioni dolenti (su 68), il numero delle articolazioni tumefatte (su 66), la proteina C reattiva (espressa in mg/dl); una valutazione globale del paziente della attività di malattia e del dolore su una scala da 1 a 10. Più alto è il punteggio maggiore è l'attività di malattia (*vedi Allegato 3*). Va segnalato come questo indice non tenga in considerazione il quadro cutaneo (Schoels M 2010).

Nel 2016 sono stati identificati i valori indicativi dei diversi livelli di attività di malattia (Schoels M 2016). In base al DAPSA si definisce la malattia:

- in remissione se il punteggio risulta ≤ 4 ;
- a bassa attività (LDA) con un punteggio > 4 e ≤ 14 ;
- ad attività moderata con un punteggio > 14 e ≤ 28 ;

- ad alta attività con un punteggio >28
- esiste poi un altro strumento che, prendendo in considerazione 7 criteri (n° articolazioni dolenti, n° articolazioni infiammate, PASI o BSA, valutazione del dolore e dello stato globale di salute, numero delle entesi dolenti e HAQ), classifica il grado di attività di malattia come **Minimal Disease Activity (MDA)** quando ne sono soddisfatti 5 criteri su sette e come **Very Low Disease Activity (VLDA)** quando vengono soddisfatti tutti i criteri (vedi tabella 3 e Allegati da 1 a 7). Va segnalato che MDA non prende in considerazione gli elementi assiali della malattia (Coates LC, Fransen 2010).

Tabella 3 Criteri di classificazione in Attività Minima di Malattia (MDA) e di attività di malattia molto bassa (VLDA) (Coates LC, Fransen J 2010 e Coates LC, Helliwell PS 2010)

N° articolazioni dolenti	≤ 1
N° articolazioni infiammate	≤ 1
PASI o BSA	≤ 1 ≤ 3
Valutazione del dolore (scala VAS 100mm)	≤ 15
Patient Global Activity (scala VAS 100mm)	≤ 20
HAQ	≤ 0,5
N° punti dolenti dell'entesi	≤ 1
PASI: indice di gravità e di area della psoriasi; BSA: area superficie corporea; VAS: scala analogica; HAQ: questionario di valutazione qualità dello stato di salute;	

Scenario 2: il grado di attività della spondilite psoriasica può essere valutato utilizzando il questionario BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) (Garrett S 1994). Tale strumento, validato per valutare l'attività della Spondilite Anchilosante (SA), viene descritto nell'Allegato 5. Un punteggio ≥ 4 è indicativo di malattia attiva.

Il grado di attività della spondilite psoriasica può essere anche valutato utilizzando il questionario *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS) validato per valutare l'attività della Spondilite Anchilosante (SA) che oltre a valutazioni *patient-reported* include i reattanti di fase acuta come la PCR o la VES (Lukas C 2009).

(Calcolatore disponibile on line all'indirizzo: <https://www.asas-group.org/instruments/asdas-calculator/>)

Scenario 3: il grado di attività della entesite viene definito utilizzando il LEI (*Leeds Enthesitis Index*) che prevede una valutazione della dolorabilità di 6 sedi (condili femorali mediali e laterali e le inserzioni dei tendini di Achille) e la registrazione della presenza (1 punto) o assenza (0 punti) del dolore in ognuna delle 6 entesi esaminate (score da 0 a 6).

Maggiore il numero dell'entesi coinvolte, maggiore il grado di attività della malattia (Healy PJ 2008).

Scenario 4: il grado di attività della dattilite viene definito dalla conta delle dita con dattilite.

Scenario 5: il grado di attività della psoriasi cutanea viene definito da: PASI o BSA e DLQI. (vedi Allegati 6 e 7)

Sulla base di più recenti dati di letteratura e in accordo con i principi delle LG europee ed italiane, il GdL regionale dei Dermatologi, ha condiviso la seguente definizione.

"Psoriasi moderata - grave" è una psoriasi cronica a placche con valori di:

- PASI ≥ 10 o BSA ≥ 10 persistentemente elevati oppure
- PASI <10 o BSA <10 con DLQI ≥ 10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali.

Il Gruppo di Lavoro concorda che la valutazione ecografica e/o in RM sia più sensibile della radiologia standard e quindi può essere di supporto nel definire l'attività infiammatoria di malattia

Fattori prognostici

I principali **fattori prognostici negativi** di danno strutturale clinicamente o radiologicamente rilevante individuati dagli studi sono i seguenti:

- numero delle articolazioni dolenti e/o tumefatte alla presentazione;
- numero delle articolazioni clinicamente danneggiate (articolazione con funzione compromessa per disassamento, sublussazione, riduzione del movimento e grado di deformità dell'articolazione);
- segnale power doppler presente o persistente;
- presenza di erosioni all'esordio (predittivo della progressione del danno radiologico);
- presenza di dattilite;
- VES e PCR elevate all'esordio.

I principali **fattori prognostici favorevoli** individuati dagli studi sono i seguenti:

- VES iniziale bassa
- raggiungimento di una persistente (almeno 12 mesi) attività minima di malattia (Coates LC 2010).

DEFINIZIONE

Il Gruppo di Lavoro in accordo con le principali LG riconosce nei diversi scenari i seguenti obiettivi del trattamento farmacologico, applicando la strategia *treat to target*.

- **Artrite periferica** (scenario 1): la remissione clinica (DAPSA ≤ 4) o una bassa attività di malattia (DAPSA >4 e ≤ 14) o uno stato di *Minimal Disease Activity* (MDA).
- **Spondiloartrite** (scenario 2): il miglioramento relativo del BASDAI $\geq 50\%$ o assoluto di ≥ 2 punti.
- **Entesite** (scenario 3) una riduzione del LEI associata ad un rilevante miglioramento clinico e con scomparsa della flogosi.
- **Dattilite** (scenario 4): una riduzione $\geq 50\%$ del dolore rispetto al baseline, misurato su una scala VAS, associata ad una riduzione del numero di dita coinvolte.
- **Prevalente componente cutanea** (scenario 5): una riduzione del 75% del PASI iniziale dopo un trattamento e un miglioramento della qualità di vita del paziente valutata con il questionario DLQI. Per quanto riguarda il coinvolgimento ungueale e le sedi difficili (viso, palmo-plantari e genitali) il Gruppo di Lavoro concorda di fare riferimento ad un $PGA \leq 1$.

Il Gruppo di lavoro concorda comunque sull'importanza nel singolo paziente dell'integrazione del giudizio clinico con gli obiettivi sopra citati, tenendo conto anche delle esigenze del paziente.

Poiché nelle forme di Artrite Psoriasica possono prevalere le manifestazioni muscolo scheletriche o quelle cutanee, **il Gruppo di lavoro ritiene** imprescindibile una collaborazione fra reumatologo e dermatologo. Per la definizione dell'opzione terapeutica più appropriata è auspicabile che lo specialista di riferimento sia quello che si occupa del quadro clinico più significativo.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Mentre in passato l'obiettivo del trattamento veniva genericamente definito come *best care* (migliorare il più possibile la qualità della vita dei pazienti, riducendo l'attività infiammatoria della malattia e prevenendone quindi gli esiti invalidanti), l'introduzione di farmaci più efficaci dei csDMARDs consente ora di raggiungere obiettivi più ambiziosi. Questi sono la remissione definibile come "l'assenza di elementi clinici e laboratoristici di attività infiammatoria", o uno stato di minima attività di malattia (*Minimal Disease Activity* - MDA) o bassa (*Low Disease Activity* - LDA). E' possibile raggiungere tali obiettivi attraverso la strategia definita *treat to target* (T2T), che prevede l'adeguamento della terapia sulla base di obiettivi prestabiliti e personalizzati nel singolo paziente. Poiché nelle forme di AP possono prevalere le manifestazioni muscolo scheletriche o quelle cutanee, è imprescindibile una collaborazione fra reumatologo e dermatologo. E' auspicabile che lo specialista di riferimento sia quello che si occupa del quadro clinico più significativo anche al fine di definire l'opzione terapeutica più appropriata.

Considerata l'eterogeneità dei quadri clinici della artrite psoriasica, gli indicatori utilizzati quali obiettivi terapeutici sono specifici per ogni situazione.

Artrite periferica (scenario 1): nella forma oligo/poliarticolare periferica la remissione è identificabile da un punteggio DAPSA ≤ 4 che tuttavia non valuta il quadro cutaneo.

La **Minima Attività di malattia** (MDA) viene valutata con i criteri di Coates 2010, riportati in tabella 3 a pag 9. La MDA è stata utilizzata quale esito, quasi sempre secondario, in numerosi RCT che hanno valutato l'efficacia dei bDMARD (anti-TNF α , anti IL-17i) (Gossec L 2018).

Negli studi che hanno valutato gli anti-TNF α , una MDA (soddisfatti 5 criteri su 7) è stata raggiunta in percentuali variabili tra il 24% ed il 52%. In questi pazienti il bDMARD era quasi sempre associato a MTX. Negli studi di estensione questi risultati si sono mantenuti nel tempo.

Per quanto riguarda secukinumab, MDA è stata raggiunta nel 32% e 34% dei pazienti anti-TNF α *naïve* trattati con 150 e 300 mg, rispettivamente, vs il 14% di quelli in placebo. Fra i pazienti non responders agli anti-TNF α , le percentuali di risposta erano 8% e 16%, rispettivamente con le due posologie, vs 3% col placebo.

Anche in questo caso gli studi di estensione hanno mostrato la persistenza della risposta ad 1 anno.

Gli studi osservazionali mostrano che nella pratica clinica circa un terzo dei pazienti raggiunge e mantiene una MDA per almeno un anno.

Sempre da questi studi è stato inoltre possibile identificare i fattori predittivi per il raggiungimento di una MDA: giovane età, sesso maschile, basso HAQ, bassa attività di malattia all'esordio, bassa conta delle entesiti e dattilite. Infine, stanno emergendo dati che correlano il raggiungimento di una persistente MDA con una riduzione della progressione radiografica.

Obiettivo alternativo alla MDA e proposto anch'esso dalla maggior parte delle linee guida è il raggiungimento di una bassa attività di malattia (LDA) definito da un punteggio dello score DAPSA ≤ 14 (vedi Allegato 3).

Nonostante la remissione, MDA e VLDA, o in alternativa LDA, siano indicati da tutte le linee guida quali obiettivi del trattamento nello scenario di artrite periferica, va ricordato che gli studi registrativi dei bDMARDs e tsDMARDs, come esito primario valutano abitualmente l'ACR₂₀, che peraltro viene raggiunto dal solo 50-65% dei pazienti (vs 20-25% del placebo); MDA, VLDA ed LDA sono valutati in molti studi solo come esiti secondari.

Va infine segnalato come nella "pratica clinica reale" non vi sia completa corrispondenza fra il risultato di questi indicatori nella valutazione dell'attività di malattia ed il giudizio clinico espresso da medici esperti. Infatti in uno studio su 250 pazienti afferenti a Centri Reumatologici terziari giudicati dai loro reumatologi in fase di stabile remissione di malattia, solo il 43% rispondeva ai criteri di VLDA, il 46% a quelli DAPSA e il 78% a quelli di LDA (van Mens LJJ, 2018).

Spondiloartrite (scenario 2): l'obiettivo è un miglioramento relativo del BASDAI $\geq 50\%$ o assoluto di ≥ 2 punti (vedi Documento Regionale n. 277 "Trattamento farmacologico della spondilite anchilosante e delle spondiloartriti assiali non radiografiche nell'adulto").

Entesite (scenario 3) l'obiettivo è una riduzione del LEI associata ad un rilevante miglioramento clinico e allo spegnimento della flogosi.

Dattilite (scenario 4): l'obiettivo è una riduzione $\geq 50\%$ del dolore, rispetto al baseline, misurato su una scala VAS, associata ad una riduzione del numero di dita coinvolte.

Prevalente componente cutanea (scenario 5): l'obiettivo è una riduzione del 75% del PASI iniziale dopo un trattamento e un miglioramento della qualità di vita del paziente valutata con il questionario DLQI. Per quanto riguarda il coinvolgimento ungueale e le sedi difficili (viso, palmo-plantari e genitali) il Gruppo di Lavoro concorda di fare riferimento ad un PGA < 1 (vedi Documento Regionale n. 94 "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave").

Il Gruppo di Lavoro quindi condivide i principi generali proposti dalle LG per il trattamento dell'artrite psoriasica delle maggiori società scientifiche, riconoscendo gli obiettivi sopra descritti. Inoltre concorda sull'importanza, nel singolo paziente, dell'integrazione del giudizio clinico con gli obiettivi sopra citati, tenendo conto anche delle esigenze del paziente.

A garanzia del raggiungimento di tali obiettivi analogamente a quanto stabilito per l'artrite reumatoide, una strategia di monitoraggio del paziente ispirata al paradigma del "treat to target", ovvero all'aggiustamento della terapia sulla base di obiettivi terapeutici prestabiliti e personalizzati nel singolo paziente e dei risultati effettivamente ottenuti, è da considerarsi come un auspicabile *standard di cura*.

Quesito 4

Qual è lo standard iniziale di cura per ogni scenario clinico ?

RACCOMANDAZIONE

La strategia terapeutica locale e sistemica per il trattamento iniziale dell'AP deve essere individuata considerando lo scenario clinico prevalente nelle due componenti articolare e cutanea e la presenza o assenza di fattori prognostici. Le classi di farmaci considerate da tutte le LG sono: glucocorticoidi, FANS, csDMARDs (metotressato=MTX, leflunomide=LEF, sulfasalazina=SSZ, ciclosporina=CSA)

L'uso di glucocorticoidi per infiltrazione locale è raccomandato da tutte le LG nelle forme localizzate oligo o mono articolari, nell'entesite, nella dattilite e come terapia aggiuntiva in caso di risposta insufficiente alla terapia sistemica.

I FANS sono raccomandati per il controllo dei sintomi da soli (nella forma assiale) o associati a trattamenti locali con glucocorticoidi negli scenari di artrite periferica, entesite e dattilite.

Il ruolo attribuito ai csDMARDs dalle LG è diverso a seconda dello scenario considerato.

Il Gruppo di lavoro per ogni scenario clinico dell'AP raccomanda:

- ◆ **artrite periferica (scenario 1):**
 - **poliartrite o mono-oligoartrite con fattori prognostici negativi (scenario 1a):** l'uso di **metotressato**, sulla base della propria esperienza clinica e di un favorevole rapporto costo-beneficio; in alternativa:
 - **leflunomide** in caso di prevalente impegno articolare;
 - **ciclosporina** può essere considerata in casi selezionati, se presente un coinvolgimento cutaneo clinicamente rilevante o in caso di controindicazione e presenza di effetti collaterali a MTX. Si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità renale e della pressione arteriosa;
 - **sulfasalazina** rappresenta una ulteriore possibile opzione in assenza di manifestazioni cutanee importanti. La sua prescrizione dovrà seguire il percorso stabilito per la prescrizione dei farmaci *off label*.
 - **mono-oligoartrite** senza fattori prognostici negativi (**scenario 1b**): FANS e/o infiltrazioni locali con steroidi; in caso di non risposta entro 4 settimane, vedi scenario 1a.
- ◆ **spondilite psoriasica (scenario 2)**, l'utilizzo di **FANS**.
- ◆ **entesite (scenario 3)**, l'utilizzo di **FANS e/o la terapia infiltrativa locale con steroide**.
- ◆ **dattilite (scenario 4)**, l'utilizzo di **FANS e la terapia infiltrativa locale con steroide**; in caso di controindicazione o non risposta o intolleranza ai FANS si può considerare l'uso di MTX.
- ◆ **predominanza di psoriasi cutanea e/o ungueale (scenario 5)**, di ricorrere a farmaci efficaci per le manifestazioni cutanee e articolari e come farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni specifiche, a **MTX**.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il gruppo di lavoro, sulla base di quanto raccomandato nelle principali linee-guida nazionali ed internazionali (*vedi elenco riportato a pag. 5*) concorda che la strategia terapeutica locale e sistemica vada individuata tenendo conto dello scenario clinico prevalente nelle due componenti articolare e cutanea e dei fattori prognostici ad esso correlati.

GLUCOCORTICOIDI

L'utilizzo di glucocorticoidi per infiltrazione locale è previsto con differente grado di raccomandazione da tutte le LG nelle forme localizzate oligo o mono articolari, nelle entesiti e dattiliti, come terapia aggiuntiva in caso di risposta insufficiente alla terapia sistemica.

Tutte le LG raccomandano particolare cautela nell'uso dei corticosteroidi sistemici ed il suggerimenti di utilizzarli a bassi dosaggi, a causa del rischio di riaccensione della psoriasi, in particolare in pazienti con AP con esteso coinvolgimento cutaneo.

FANS

Tutte le LG raccomandano l'utilizzo di FANS da soli (nella forma assiale) o associati alle altre terapie per il controllo dei sintomi, in tutti gli scenari clinici dell'artrite psoriasica, al massimo per 1 mese continuativamente. In caso di entesite o interessamento assiale, se efficace, il FANS potrà essere protratto fino ad un massimo di 12 settimane.

csDMARDs

I benefici clinici della terapia con uno o più csDMARDs sono supportati da pochi trial che includono piccoli numeri di pazienti; inoltre la loro efficacia nella prevenzione del danno erosivo non è stata dimostrata da studi clinici controllati.

A seconda dello scenario considerato le LG attribuiscono ai csDMARDs un ruolo diverso.

Scenario 1: artrite periferica

Tutte le LG considerano essenzialmente tre molecole di questa classe: metotressato (MTX), leflunomide (LEF), sulfasalazina (SSZ). Le LG SIR e ACR includono anche la ciclosporina (CSA).

Metotressato (MTX)

Storicamente i dati a supporto dell'efficacia di metotressato nel trattamento dell'AP provengono prevalentemente da studi osservazionali e da RCT di piccole dimensioni, non adeguati a dimostrarne i benefici (Willkens RE 1984, Jones G 2000, Heiberg MS 2007, Coates LC 2015). Lo studio MIPA (Kingsley GH 2012), RCT di fase 3 vs placebo, ha fallito di evidenziare l'efficacia, ma il disegno presentava numerose criticità (lunghissimo periodo di arruolamento, discutibili criteri di arruolamento). Un RCT pubblicato nel 2019 (studio SEAM-PsA) che ha valutato in doppio cieco 851 pazienti randomizzati a tre bracci di trattamento (MTX in monoterapia vs ETA in monoterapia vs ETA+ MTX) ha mostrato un'efficacia di ETA in monoterapia o in associazione con MTX maggiore di MTX in monoterapia per quanto riguarda ACR20, ACR50, ACR70 ed MDA. Per questi parametri l'associazione di MTX ad ETA non ne aumenta l'efficacia. Nessuna differenza nei 3 bracci per quanto riguarda invece conta delle articolazioni, componente dermatologica (PASI), entesite, dattilite e funzionalità fisica (Mease PJ 2019). Sulla base di questi risultati le LG EULAR raccomandano MTX insieme ad altri csDMARDs come trattamento d'elezione nei pazienti con forme oligo e poliarticolari, nelle dattilite e nelle forme con predominate coinvolgimento cutaneo (Gossec 2020).

Inoltre uno studio del gruppo di Utrecht ha documentato che la "retention rate" del primo csDMARD somministrato ai pazienti con artrite psoriasica per controllarne i sintomi, è molto maggiore per il MTX rispetto alla SSZ ed agli altri csDMARDs (Jacobs ME 2021).

Leflunomide (LEF)

Un unico RCT in doppio cieco ha valutato l'efficacia di LEF 20 mg/die verso placebo in 190 pazienti con AP (con almeno 3% di coinvolgimento cutaneo) a 24 settimane.

Lo studio ha osservato una differenza statisticamente significativa a favore del braccio in trattamento attivo, nel numero di pazienti che hanno ottenuto un miglioramento dell'esito primario PsARC (LEF 58,9% vs 29,7% placebo, $p < 0.0001$) e di quello secondario ACR20 (LEF 36% vs placebo 20%) (Kaltwasser JP 2004).

Uno studio osservazionale prospettico (Behrens F 2013) ha valutato efficacia e sicurezza di leflunomide a 24 settimane, in pazienti ($n=514$) che iniziavano LEF e con malattia attiva (durata media 6,1 anni). Anche in questo caso leflunomide è risultata efficace nell'86.4% dei pazienti, in termini di criteri di risposta PsARC (esito primario). LEF è risultata inoltre efficace su dolore, astenia, dattilite e manifestazioni cutanee. LEF è raccomandata da tutte le LG fra i csDMARDs per il trattamento dell'artropatia psoriasica attiva.

Sulfasalazina (SSZ)

Sono state reperite 3 revisioni sistematiche che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei csDMARDs nell'AP (Jones G Rev Cochrane 2000, Soriano ER 2006, Revindran V 2008).

Tali revisioni hanno incluso 7 RCT che hanno valutato l'efficacia di SSZ verso placebo nell'AP. I sette studi mostrano un debole beneficio della SSZ nel trattamento dell'AP. In particolare è stata osservata una riduzione delle articolazioni dolenti (non statisticamente significativa); nessuna riduzione delle articolazioni tumefatte; un miglioramento della valutazione dell'attività di malattia con i questionari Patient e Physician GA.

In un solo studio che ha valutato la risposta secondo i parametri ACR20 e ACR50 la SSZ ha mostrato di essere superiore al placebo.

SSZ è raccomandata da tutte le LG fra i csDMARDs per l'uso nell'artropatia psoriasica attiva. Nel nostro paese non presenta le indicazioni terapeutiche per il trattamento di questa patologia.

Ciclosporina (CSA)

Le evidenze a supporto di CSA sono scarse e solo 2 studi controllati hanno confrontato CSA con altri csDMARDs.

Il primo (Salvarani C 2001) è uno studio in aperto che ha valutato CSA vs SSZ e vs terapia standard (FANS con o senza prednisolone) in 99 pazienti con AP per 24 settimane. È stata osservata una riduzione statisticamente significativa del:

- indice PASI vs SSZ ($p=0.01$) e vs terapia standard ($p=0.001$);
- dolore misurato con scala VAS nel gruppo di trattamento con CSA, sia vs il gruppo trattato con SSZ sia vs terapia standard ($p < 0.05$).

Inoltre, rispetto alla terapia standard, CSA ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo di ACR50 e ACR70 ($p=0.02, 0.05$).

Il secondo (Spadaro A 1995) è un RCT che ha confrontato CSA da 3 mg a 5mg/Kg/die vs MTX da 7,5mg a 15 mg/sett in 35 pazienti con AP senza mostrare differenze tra i due gruppi tranne che per la riduzione della VES a favore del MTX ($p < 0.01$).

Il trattamento con CSA può associarsi ad effetti negativi sulla pressione arteriosa e soprattutto sulla funzione renale in rapporto alla dose utilizzata e alla durata del trattamento.

Un aumento della pressione arteriosa (pressione diastolica >90mmHg) si osserva dopo 12 sett. nel 20% dei pazienti trattati con 2.5 mg/kg die e nel 25% dei pazienti trattati con 5 mg/kg die).

Un deterioramento della funzione renale (aumento della creatinemia \geq 30%) si osserva nel 5% dei paz trattati con 2.5 mg/kg die e nel 10% dei paz trattati con 5 mg/kg die a 12 sett. Tali effetti aumentano ulteriormente con la durata del trattamento (Griffiths CEM 2000).

In sintesi, per quanto riguarda le forme artritiche oligo-poliarticolari tutte le LG sono concordi nel raccomandare l'utilizzo di csDMARDs, in particolare MTX.

MTX è raccomandato da GRAPPA ed EULAR nelle dattilite in caso di non risposta a FANS ed alle infiltrazioni locali con steroide.

Per quanto riguarda la ciclosporina le LG GRAPPA ed EULAR non ne raccomandano l'uso per uno sfavorevole rapporto rischio-beneficio.

Sulla base di quanto sopraesposto e della propria esperienza clinica il **Gruppo di lavoro raccomanda:**

Scenario 1: artrite periferica

Poliartrite o mono-oligoartrite con fattori prognostici negativi (scenario 1a)

- **MTX come prima scelta terapeutica.**

In alternativa:

- **leflunomide** può essere considerata in caso di prevalente impegno articolare anche come trasferimento indiretto delle evidenze disponibili nell'AR;
- **ciclosporina può essere considerata, in casi selezionati** se presente un coinvolgimento cutaneo clinicamente rilevante o in caso di controindicazione e presenza di effetti collaterali a MTX. **Si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità renale e della pressione arteriosa;**
- **SSZ** rappresenta una ulteriore possibile opzione in assenza di manifestazioni cutanee importanti. La sua prescrizione dovrà seguire il percorso stabilito per la prescrizione dei farmaci **off label.**

Mono-oligoartrite senza fattori prognostici negativi (scenario 1b).

Il Gruppo di lavoro condividendo le raccomandazione EULAR e SIR raccomanda il trattamento con FANS e/o infiltrazioni locali con steroidi (almeno 2 somministrazioni); in caso di non risposta entro 4 settimane, vedi scenario 1a.

Scenario 2: spondilite psoriasica (sacro-ileite e/o spondilite)

Tutte le LG affermano che i DMARDs tradizionali non hanno dimostrato di essere efficaci nei pochi studi disponibili sul trattamento della spondilite psoriasica e dell'analoga forma assiale della spondilite anchilosante e raccomandano come prima scelta terapeutica l'uso di FANS per un periodo di 4-6 settimane. Il Gruppo di lavoro fa propria questa raccomandazione e indica i FANS come prima scelta terapeutica.

Scenario 3: entesite

In coerenza con tutte le LG, il **Gruppo di lavoro raccomanda** l'uso dei FANS e/o la terapia infiltrativa locale con steroide come prime opzioni terapeutiche da considerare.

Scenario 4: dattilite

In coerenza con la maggior parte delle LG il **Gruppo di lavoro raccomanda** l'uso dei FANS e la terapia infiltrativa locale con steroide come prime opzioni terapeutiche da considerare; in caso di controindicazione, non risposta, o intolleranza ai FANS, si può considerare l'uso del MTX.

Scenario 5: predominanza di psoriasi cutanea e/o ungueale .

Il **Gruppo di lavoro** raccomanda di ricorrere a farmaci efficaci per le manifestazioni cutanee e articolari e come farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni specifiche a metotressato.

Per ulteriori approfondimenti si può fare riferimento al documento regionale "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave" [DocPTR 94].

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza dei csDMARDs si rimanda ai documenti regionali: LG terapeutiche/2: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto" [DocPTR 203] e LG terapeutiche/1 "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave" [DocPTR 94].

Tabella 4 Sinossi delle raccomandazioni terapeutiche nei singoli scenari clinici dell' Artrite Psoriasica

Terapia	Artrite Periferica	Spondilite psoriasica	Entesite	Dattilite	Cute e unghie
FANS	X	X	X	X	
Glucocorticoidi intrarticolari/locali	X		X	X	
Foto/chemioterapia					X
csDMARDs (MTX come prima scelta terapeutica)	X			X	X

Quesito 5

Come definire la risposta al trattamento? Quando iniziare un trattamento con bDMARDs?

RACCOMANDAZIONE

Per la valutazione della risposta al trattamento il Gruppo di lavoro (GdL), concorda di utilizzare i seguenti indicatori (vedi ALLEGATI) per ogni scenario clinico.

Artrite periferica ed entesite:

- remissione clinica (DAPSA ≤ 4) oppure
 - stato di *Minimal Disease Activity* (MDA) oppure
 - bassa attività di malattia (DAPSA ≥ 5 e ≤ 14)
- } integrati con la valutazione clinica nel singolo paziente

Spondilite:

- BASDAI: miglioramento relativo $\geq 50\%$ o assoluto di ≥ 2 punti

Dattilite, in assenza di uno score validato:

- riduzione $\geq 50\%$ del dolore, rispetto al baseline, misurato su una scala VAS, associata ad una riduzione del numero di dita coinvolte.

Psoriasi a placche:

- PASI₇₅ (miglioramento del 75% del PASI iniziale) oppure
- risposte \geq PASI₅₀ e \leq PASI₇₅ associate ad un DLQI < 5 , se apprezzate dal paziente

Per quanto riguarda il coinvolgimento ungueale e le sedi difficili (viso, palmo-plantari e genitali) il Gruppo di Lavoro concorda di fare riferimento ad un PGA ≤ 1 .

Il trattamento con un bDMARD può iniziare in presenza delle seguenti condizioni:

- ◆ **Poliartrite periferica:** malattia attiva (almeno 4 articolazioni dolenti o tumefatte) e fallimento* di almeno 1csDMARDs (MTX o in caso di controindicazioni o eventi avversi LEF o CSA o SSZ) assunto per almeno 3 mesi.
- ◆ **Artrite periferica mono/oligoarticolare:** malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente oppure la comparsa di nuova erosione o peggioramento di una precedente e fallimento* di almeno un csDMARDs
- ◆ **Spondilite psoriasica:** malattia attiva da ≥ 4 settimane, BASDAI ≥ 4 oppure ASDAS-PCR $> 2,1$ e fallimento* di almeno 2 FANS/COXIB per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato;
- ◆ **Entesite** malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente e fallimento* di:
 - 1 FANS (per almeno 4-6 settimane) e
 - almeno 2 iniezioni infiltrative locali con corticosteroidi;
- ◆ **Dattilite:** malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente e fallimento* di almeno 1 FANS (di durata a giudizio del clinico) o MTX e della terapia infiltrativa locale con steroide.
- ◆ **Psoriasi cutanea e ungueale:** malattia attiva (PASI ≥ 10 o BSA $\geq 10\%$ oppure BSA $< 10\%$ o PASI < 10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) e fallimento* di un trattamento con MTX oppure ciclosporina oppure dimetilfumarato (per i particolari si vedano le LG terapeutiche/1 "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave" [DocPTR 94]).

* il fallimento comprende: inefficacia/perdita di efficacia, comparsa di eventi avversi o di fattori che controindicano il trattamento.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Il Gruppo di lavoro sulla base:

- delle raccomandazioni delle principali LG,
- delle evidenze disponibili, integrate dall'esperienza clinica, condivide che la valutazione dell'efficacia del trattamento debba

avvenire dopo un congruo periodo di terapia che viene identificato in almeno 3-6 mesi; una prima risposta al trattamento (monoterapia o terapia di associazione) deve essere valutata al 3° mese.

Come valutare la risposta nei vari scenari.

Scenario 1 e 3: artrite periferica ed entesite.

I criteri di risposta terapeutica utilizzati nella maggior parte degli studi clinici sono spesso inadeguati per definire la risposta clinica ottimale nel singolo paziente nella pratica clinica quotidiana.

Non essendo ancora disponibile un criterio di risposta terapeutica validato nella pratica clinica corrente, il Gruppo di Lavoro condividendo la strategia terapeutica "treat to target", concorda nell'utilizzare quale indicatore di risposta al trattamento, i punteggi DAPSA di remissione (≤ 4) o di LDA (per una bassa attività di malattia (≤ 14), integrati dalla valutazione clinica nel singolo paziente in merito all'opportunità di modificare o meno la terapia.

Scenario 2: spondilite psoriasica.

Tutti i recenti lavori sull'efficacia delle terapie sulla spondilite psoriasica indicano come risposta il miglioramento relativo $\geq 50\%$ o assoluto di ≥ 2 punti nello score BASDAI. Il Gruppo di lavoro concorda quindi nell'utilizzare tale parametro.

Scenario 4: dattilite

In assenza di criteri validati in questo scenario, il GdL concorda nel definire la risposta (come avviene nella pratica clinica corrente) come una riduzione $\geq 50\%$ del dolore rispetto al baseline, misurato su di una scala VAS, associata ad una riduzione del numero di dita coinvolte.

Scenario 5: psoriasi cutanea e/o ungueale

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 clinicamente rilevante e possa rappresentare per il singolo paziente una soddisfacente risposta.

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici

Il Gruppo di lavoro ha discusso le indicazioni all'impiego dei farmaci biologici (approvate da EMA) e sulla base:

- delle raccomandazioni delle principali LG
- delle evidenze disponibili
- di un rapporto beneficio rischio non sempre definito, in particolare per trattamenti a lungo termine,

ha concordato, per ogni singolo scenario, prima di iniziare la terapia con farmaco biologico, di valutare:

- il grado di attività della malattia
- la gravità della malattia
- la presenza di fattori prognostici negativi
- la risposta ottenuta da un precedente trattamento con FANS e/o csDMARDs (malattia refrattaria)

Il GdL condivide le raccomandazioni suggerite dalle principali LG analizzate ed in particolare quelle EULAR 2019 e SIR 2017.

Inoltre ritiene che la **definizione di fallimento ad un trattamento** debba comprendere:

- l'inefficacia primaria,
 - la perdita di efficacia di un farmaco,
 - la comparsa di eventi avversi o di fattori che controindicano lo specifico trattamento
- e che i criteri da applicare per iniziare un trattamento con bDMARD siano i seguenti.

Scenario 1: artrite periferica

In caso di artrite periferica poliarticolare

- la documentazione di una malattia attiva, definita come la presenza di almeno 4 articolazioni dolenti o tumefatte **ed**
- il fallimento (valutato utilizzando i criteri DAPSA) del trattamento con almeno 1 csDMARDs (MTX o in caso di controindicazioni o eventi avversi LEF o CSA o SSZ) assunto per almeno 3 mesi.

In caso di artrite periferica mono o oligoarticolare:

- la presenza di malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente **oppure** la comparsa di nuova erosione o peggioramento di una precedente **e**
- il fallimento di almeno 1 csDMARD.

Scenario 2: spondilite psoriasica

- la valutazione della condizione clinica in particolare la presenza di malattia attiva da 4 o più settimane e score BASDAI ≥ 4 **e**
- il fallimento* di almeno 2 FANS/COXIB.

In merito alla durata della terapia, sulla base dei risultati descritti da una revisione Cochrane (Kroon FPB 2015) e della propria esperienza clinica, il GdL ha ritenuto opportuno l'utilizzo dei FANS/COXIB per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato.

Scenario 3: entesite

- la valutazione della condizione clinica in particolare la presenza di malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente **e**
- il fallimento* di:
 - 1 FANS (per almeno 4-6 settimane) e
 - almeno 2 iniezioni infiltrative locali con corticosteroidi.

Scenario 4: dattilite

- la valutazione della condizione clinica in particolare la persistenza di malattia attiva, che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente **e**
- il fallimento di almeno 1 FANS (per almeno 4-6 settimane) o MTX (in caso di fallimento ai FANS) e della terapia infiltrativa locale con steroide.

Scenario 5: psoriasi cutanea e/o ungueale

Il Gruppo di lavoro concorda che nella psoriasi cronica a placche il trattamento con farmaci biologici possa essere considerato quando siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- PASI >10 o BSA >10% **oppure**
 - BSA <10% o PASI <10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali;
- ed almeno una delle successive:**
- il fallimento di un trattamento con MTX oppure ciclosporina oppure dimetil-fumarato (*per i particolari si vedano le Linee guida terapeutiche/1 "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave" [DocPTR 94]*).

Quesito 6

Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili?
Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere gli anti-TNFα (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab o un loro biosimilare) gli anti IL-17 (ixekizumab, secukinumab) gli anti IL-23 (guselkumab*, risankizumab*), gli anti IL 12/23 (ustekinumab*),** i bDMARDs da utilizzare in prima linea biologica dopo fallimento di csDMARDs.

In assenza di studi di confronto diretto, non ci sono criteri forti per guidare la scelta fra i biologici disponibili.

Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco nel singolo paziente, siano da considerare preferenzialmente:

- adalimumab o infliximab o ustekinumab in presenza di M. Crohn;
- adalimumab o golimumab o infliximab o ustekinumab in presenza di colite ulcerosa;
- adalimumab o golimumab o infliximab in presenza di manifestazioni oculari;
- etanercept o gli inibitori di IL-17, IL-23 o di IL 12/23 (vedi commenti nel testo), nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare;
- certolizumab in caso di gravidanza;

In presenza di rilevante e prevalente interessamento cutaneo, la scelta dovrà essere condivisa con lo specialista dermatologo in considerazione del documento regionale Doc PTR n. 94 *"Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave."*

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNFα, inibitori dell'interleuchine o dei loro recettori), ed all'interno di ogni singola classe **nell'uso prevalente** e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con **il miglior rapporto costo-opportunità**, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.

*ustekinumab non ha dimostrato efficacia nel trattamento della malattia assiale; guselkumab e risankizumab non hanno dati conclusivi su questa manifestazione clinica.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Di seguito vengono elencati i farmaci biologici attualmente disponibili in Italia per il trattamento dell'AP ed i relativi schemi posologici previsti dall'RCP.

Inibitori del TNF alfa

- **adalimumab** (ADA) è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1). È disponibile in siringhe o penne preriempite da 40 mg da somministrare ogni due settimane per via sottocutanea.
- **etanercept** (ETA) è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF alfa associato al frammento Fc di una IgG1 umana. È disponibile in penne o siringhe preriempite contenenti 25 mg o 50 mg da somministrare sottocute: 25 mg due volte a settimana; 50 mg ogni settimana.
- **infliximab** (INF) è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino. È disponibile:
 - in flaconi 100 mg di polvere per prepara-

zioni iniettabili da ricostituire e somministrare per infusione **endovenosa** lenta in un volume non inferiore a 250 ml (non meno di 2 ore) alla posologia di 5 mg/kg alle settimane 0, 2, 6 e poi come mantenimento ogni 8 settimane.

- In penne pre-riempite da 120 mg/ml da somministrare per via **sottocutanea, come terapia di mantenimento**, dopo 4 settimane dall'ultima somministrazione endovenosa di infliximab da 5 mg/kg impiegata come dose di carico e successivamente ogni 2 settimane. Quando si passa dalla terapia di mantenimento con infliximab EV alla formulazione per uso sottocutaneo, quest'ultima può essere somministrata 8 settimane dopo l'ultima somministrazione di INF EV.
- **golimumab** (GOL) è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1κ) prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini. È disponibile in penne o siringhe preriempite contenenti 50 o 100 mg da somministrare sottocute una volta al mese alla posologia di

50 mg (100 mg se peso > 100 kg, o non ripresa dopo 4 mesi).

- **certolizumab** (CTZ) è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato espresso in Escherichia Coli e coniugato con polietilenglicole (PEG). E' disponibile in penne o siringhe preriempite contenenti 200 mg da somministrare sottocute alla posologia di 400 mg ogni 2 settimane per le prime 3 somministrazioni (dose di carico), poi 200 mg ogni due settimane o in alternativa 400 mg ogni 4 settimane (dose di mantenimento).

Inibitori delle interleuchine

- **secukinumab** (SEC) è un anticorpo monoclonale (IgG1/κ) interamente umano selettivo per l'IL-17A. E' disponibile in penne/siringhe preriempite da 150 mg/ml di soluzione iniettabile per somministrazione sottocutanea al seguente schema posologico:

- **artrite psoriasica:** 150 mg ogni settimana per le prime quattro somministrazioni, e poi in mantenimento ogni 4 settimane; sulla base della risposta clinica, la dose può essere aumentata a 300 mg.
- **artrite psoriasica e concomitante psoriasi a placche** di grado da moderato a severo o che hanno risposto in modo inadeguato (IR) alla terapia con anti TNFα, la dose raccomandata è di 300 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4 seguita da una dose di mantenimento mensile.

- **ixekizumab** (IXE) è un anticorpo monoclonale (IgG4) umanizzato che lega l'IL-17A/F. E' disponibile in siringhe o penne preriempite da 80 mg per somministrazione sottocutanea al seguente schema posologico:

- **artrite psoriasica:** 160 mg (due iniezioni da 80 mg) alla settimana 0, seguita successivamente da una dose di 80 mg ogni 4 settimane.
- **artrite psoriasica e concomitante psoriasi a placche** di grado da moderato a severo, è raccomandato lo schema di dosaggio per la psoriasi a placche: 160 mg (due iniezioni da 80 mg) alla settimana 0, 80 mg (una iniezione) alle settimane 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e poi una dose di mantenimento di 80 mg (una iniezione) ogni 4 settimane (Q4W).

- **guselkumab** (GUS) è un anticorpo interamente umano (IgG1λ), diretto contro l'interleuchina IL-23. E' disponibile in siringhe o penne preriempite da 100 mg/ml per somministrazione sottocute alla dose di 100 mg alla settimana 0 e alla settimana 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane. Per i pazienti ad alto rischio di danno articolare, secondo il giudizio clinico, si può prendere in considerazione la somministrazione di una dose di 100 mg ogni 4 settimane.

Il GdL ritiene che i pazienti ad "alto rischio di danno articolare" siano quelli che presentano una malattia erosiva.

- **risankizumab** (RIS) è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG1), selettivo per l'interleuchina 23 (IL-23). E' disponibile in siringhe preriempite da iniettare sottocute secondo il

seguinte schema: 150 mg alla settimana 0, alla settimana 4 e poi ogni 12 settimane.

- **ustekinumab** (UST) è un anticorpo monoclonale (IgG1κ) interamente umano, che neutralizza le attività di IL-12 ed IL-23 prevenendo il loro legame con la proteina del recettore beta-1 della IL-12. E' disponibile in siringhe preriempite da 45 mg (per pazienti di peso < 100 kg) o 90 mg (per pazienti di peso > 100 kg) da iniettare sottocute al tempo 0, poi dopo 4 settimane, poi ogni 12 settimane.

In **Tabella 15** sono riportati i farmaci e le loro indicazioni terapeutiche registrate e rimborsate.

Sono poco numerosi gli studi clinici di confronto diretto e indiretto che consentono di definire la superiorità di un farmaco biologico rispetto all'altro in termini di efficacia e sicurezza.

Tutte le Linee Guida, in assenza di criteri forti per indirizzare una scelta, considerano gli inibitori delle IL (IL-17, IL-23, IL-12/23) alla pari degli anti-TNFα dopo il fallimento di un trattamento con farmaci convenzionali (csDMARD o FANS). Le LG EULAR 2019 nel caso in cui una poliartrite si presenti con un coinvolgimento cutaneo importante pone una preferenza per gli inibitori IL-17 o IL-12/23.

Non ci sono quindi criteri forti per decidere con quale farmaco bDMARD iniziare il primo trattamento nell'AP.

Il gruppo di lavoro ritiene che, per la scelta del farmaco nel singolo paziente, siano da considerare:

- la presenza di una malattia infiammatoria intestinale. Nel caso in cui l'AP si associ ad una malattia infiammatoria intestinale saranno da preferire gli anti-TNF alfa che si sono dimostrati efficaci e che presentano l'indicazione registrata per entrambe le patologie (infliximab, adalimumab, golimumab) o ustekinumab;
- il rischio di riattivazione della malattia tubercolare. In questo caso, secondo gli studi clinici il farmaco anti-TNF alfa che si è dimostrato più sicuro è etanercept seguito da adalimumab o infliximab (Dixon WG 2010). In alternativa possono essere eventualmente utilizzati gli inibitori dell'IL 17 e IL 12/23 in base alla seguente considerazione:
 - gli studi registrativi di secukinumab, ixekizumab, guselkumab e risankizumab non hanno evidenziato tale rischio. La loro recente introduzione in commercio non consente però di avere informazioni sull'uso nella pratica clinica corrente per tempi prolungati (assenza di dati da registri di patologia).
- le manifestazioni oculari (uveiti, scleriti, ecc.). Infliximab e adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di tali complicanze (Cordero-Coma M 2015). Inoltre vi sono recenti segnalazioni di efficacia di golimumab nei pazienti refrattari a infliximab e adalimumab (Cordero-Coma M 2014).

Nell'ambito delle diverse classi (anti-TNF α , inibitori delle interleuchine o dei loro recettori), nell'uso prevalente e **in assenza di specifiche motivazioni cliniche**, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità, ponendo particolare attenzione ai farmaci biosimilari e condividendo la scelta con il paziente.**

Per quanto riguarda infliximab in formulazione per via sottocutanea, il Gruppo di Lavoro ritiene che possa rappresentare un'ulteriore opzione terapeutica da considerare esclusivamente nei pazienti già in trattamento con la formulazione EV che per specifiche condizioni cliniche non possono continuare ad utilizzare questa via di somministrazione.

Benefici e rischi dei farmaci biologici

Inibitori del TNF-alfa

Adalimumab, etanercept, infliximab (originator o biosimilare), golimumab e certolizumab si sono dimostrati efficaci vs placebo nel controllare la sintomatologia articolare e cutanea e le limitazioni funzionali nei pazienti con AP che non rispondono ai farmaci convenzionali a 12 settimane. Tali effetti sembrano protrarsi fino a 24 settimane. Inoltre tutti gli anti-TNF α , tranne certolizumab, sembrano rallentare la progressione del danno articolare valutato all'RX, a partire dalla 24 settimana. (NICE TA 199 e TA 220, Thorlund K 2012, Ash Z 2012). Per certolizumab l'evidenza relativa al rallentamento della progressione radiografica appare meno robusta derivando da un'analisi post-hoc (van der Heijde 2014).

Per quanto riguarda infliximab, etanercept e adalimumab, il gruppo di lavoro ha deciso di non descrivere i singoli studi registrativi (numerosi e ormai datati) e di presentare invece i dati di efficacia e sicurezza che derivano da **quattro revisioni sistematiche della letteratura**. Per quanto riguarda golimumab e certolizumab si è invece deciso di presentare gli studi registrativi e le loro estensioni.

Revisioni sistematiche

Delle quattro revisioni sistematiche sull'uso degli anti-TNF alfa in pazienti con AP, due hanno valutato l'efficacia e la sicurezza (NICE TA 199 e Ash Z 2012), una ha valutato solo esiti di efficacia (Thorlund K 2012), una ha valutato esclusivamente la **sicurezza** (Dommasch ED 2011).

La prima revisione sistematica considerata dal NICE nel TA 199 **ha valutato l'efficacia e la sicurezza di infliximab, etanercept e adalimumab** nel trattamento dell'AP attiva e progressiva in pazienti con risposta inadeguata ad un trattamento standard che doveva avere incluso almeno 1 csDMARDs. La strategia di ricerca ha considerato le principali banche dati mediche (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library ecc.) ed è aggiornata a giugno 2009.

Ha considerato 6 RCT in doppio cieco vs placebo e le loro estensioni in aperto (2 RCT per ogni anti-TNF alfa valutato).

Nonostante le caratteristiche dei pazienti inclusi nei 6 RCT non fossero del tutto sovrapponibili, gli autori della revisione li hanno ritenuti rappresentativi di una popolazione con AP da moderata a severa che richiedeva l'uso di ulteriori csDMARDs o di una terapia con biologico.

Il profilo di rischio di tali farmaci è stato valutato sulla base di dati provenienti da revisioni sistematiche, da RCT controllati o non controllati, da registri che avevano valutato almeno 500 pazienti trattati con biologici e, rispetto alla frequenza di reazioni avverse gravi, anche da dossier di enti regolatori (EMA e FDA).

Risultati in termini di efficacia (benefici)

Gli esiti di efficacia disponibili per valutare la risposta articolare alla terapia erano PsARC e ACR₂₀/50/70; la risposta cutanea era valutata secondo il criterio PASI. Per la valutazione dello stato funzionale era utilizzato il questionario HAQ; veniva inoltre valutata la remissione o la progressione del danno erosivo (RX).

Gli esiti sono stati valutati separatamente per ogni anti-TNF alfa.

Etanercept (25 mg sc x 2/sett vs PBO)

I due RCT inclusi nella revisione (Mease PJ 2000 e Mease PJ 2004) hanno valutato rispettivamente 60 e 105 pz con AP attiva (più di 3 articolazioni dolenti e tumefatte) che non rispondevano ad una terapia adeguata con FANS; gli esiti venivano valutati a 12 e 24 settimane rispettivamente.

Ai pazienti era permesso di continuare il trattamento con MTX e rispetto a tale uso i pazienti erano stratificati.

Oltre il 70% dei pz (Mease PJ 2004) non aveva avuto una risposta adeguata ad almeno un csDMARDs; l'80% dei pazienti (Mease PJ 2000) aveva una malattia poliarticolare mentre il 77% nel gruppo etanercept e 73% e nel gruppo placebo presentava una psoriasi attiva. Gli esiti primari valutati erano PsARC (Mease PJ 2000) e ACR₂₀ (Mease PJ 2004). Gli esiti riferiti al PASI₅₀ a 12 settimane erano disponibili solo in uno studio (Mease PJ 2000).

Risultati su esiti articolari a 12 e 24 settimane

Sia i risultati dei singoli RCT sia la loro analisi combinata mostravano, pur nell'ambito di una elevata eterogeneità, che etanercept era più efficace del placebo in modo statisticamente significativo su tutti gli esiti valutati (PsARC, ACR₂₀/50/70, HAQ (variazione % rispetto al baseline)).

Anche la progressione delle erosioni misurata all'RX (TSS) e valutata a 24 settimane in un unico studio (Mease 2004), risultava minore con etanercept rispetto a placebo (TSS annualizzato: -0.56 [95% IC da -0,86 a -0,26]).

I risultati a 12 e 24 settimane venivano raggiunti indipendentemente dalla co-somministrazione di etanercept con MTX.

Risultati su esiti cutanei a 24 settimane

Lo score PASI anche se valutato solo su 66 pz provenienti da un unico RCT (Mease PJ 2004)

mostrava un'efficacia statisticamente significativa a favore di etanercept su PASI₅₀ (RR 2.65 [95% IC 1.46 to 4.80]) e su PASI⁷⁵ (RR 7.05 [95% IC 1.68 to 29.56]). Il limitato numero di pazienti valutati rende però tali risultati non conclusivi.

Infliximab (5mg/kg ev alle sett 0,2,6,14 e 22 vs PBO)

I due RCT inclusi nella revisione (IMPACT e IMPACT 2) hanno valutato rispettivamente 104 e 200 pz con AP attiva (almeno 5 articolazioni dolenti e tumefatte) con risposta inadeguata ad almeno 1 csDMARDs; gli esiti erano valutati a 16 settimane (Antoni CE 2005 IMPACT), a 14 e 24 settimane (Antoni C, Krueger GG 2005 IMPACT 2).

La percentuale media di pz in cui era associato MTX era nel gruppo in trattamento attivo e nel gruppo placebo rispettivamente del 65% e 55%. Solo in un RCT (IMPACT 2) i pazienti dovevano presentare una psoriasi attiva caratterizzata da almeno una lesione con diametro ≥ 2 cm. Entrambi gli studi non riportavano la percentuale di pazienti nei vari scenari dell'AP.

L'ACR₂₀ era l'esito primario valutato a 14 o 16 settimane da entrambi gli studi; erano valutati inoltre a 14 e/o 16 settimane ACR50/70, PsARC, HAQ e PASI₅₀ e PASI₇₅. Solo uno studio (IMPACT 2) valutava tutti gli esiti a 24 settimane. Rispetto all'uso concomitante di MTX i gruppi di confronto non sono stati stratificati.

Risultati su esiti articolari e cutanei a 14-16 settimane

A 14 settimane l'analisi combinata dei risultati dei due RCT mostrava che infliximab era più efficace del placebo in modo statisticamente significativo per l'esito articolare valutato (ACR₂₀).

Sia per gli altri esiti articolari valutati (ACR50/70) che per l'esito cutaneo (PASI₅₀), l'analisi combinata dei dati mostrava un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo trattato con infliximab. Tuttavia va osservato che, anche per questo farmaco, i risultati derivano da due studi di piccole dimensioni.

Risultati su esiti articolari a 24 settimane

La revisione riporta i risultati del follow-up dello studio IMPACT 2, sia nella sua fase in cieco (24 sett) che nell'estensione in aperto. Le misure di risposta articolare (PsARC e ACR20/50/70) e dello stato funzionale (HAQ) a infliximab risultavano migliorate in modo simile a quanto osservato alla 14^o settimana. Ciò suggerisce un mantenimento del beneficio ottenuto fino a 24 settimane di terapia e per un periodo più lungo (50 sett. dati in aperto provenienti da IMPACT e 54 sett. dati in aperto provenienti da IMPACT 2).

I risultati sulla progressione delle erosioni misurata all'RX (TSS) suggeriscono un ritardo nella progressione della malattia articolare a 6 mesi confermato nell'estensione in aperto a 1 anno.

Adalimumab (40 mg/2sett sc)

I due RCT inclusi nella revisione (Mease PJ 2005 ADEPT e Genovese MC 2007) hanno valutato 313

e 100 pz con AP attiva (più di 3 articolazioni dolenti e tumefatte), psoriasi attiva o storia documentata di psoriasi, con risposta inadeguata a FANS e in trattamento con solo MTX (ADEPT); in trattamento con csDMARDs o con storia di una risposta inadeguata a csDMARDs (Genovese MC 2007).

In entrambi gli studi circa il 50% dei pazienti assumeva MTX in associazione e rispetto a tale uso i pazienti erano stratificati.

Lo scenario di AP maggiormente rappresentato nei due studi era la malattia poliarticolare.

Gli esiti erano valutati a 12 (Genovese MC 2007) e 24 settimane (ADEPT).

Gli *outcome* considerati da entrambi gli RCT erano PsARC, ACR20/50/70 e HAQ a 12 settimane. Solo lo studio ADEPT valutava gli stessi esiti anche a 24 settimane, il PASI50/75 a 12 e 24 settimane e i dati di progressione della malattia articolare espressi come variazione media del TSS dal baseline a 24 settimane.

Risultati su esiti articolari e cutanei a 12 settimane.

Sia i risultati dei singoli RCT sia la loro analisi combinata mostrava che adalimumab era più efficace del placebo in modo statisticamente significativo su PsARC (RR=2,24 [95% CI 1,74-2,28] e ACR₂₀ (RR=3,65 [95%CI 2,57-5,17]; l'analisi combinata di ACR₅₀ e ACR₇₀ presentava un RR a favore dell'adalimumab ma con ampi intervalli di confidenza.

Rispetto all'indice di risposta cutanea solo lo studio ADEPT riportava la quota di pazienti che a 12 settimane raggiungeva una riduzione del PASI del 50% e del 75% (rispettivamente RR=5,00 [95% CI 2,77-9,03], RR=11,33 [95% CI 3,65-35,17]). Come per l'ACR₂₀ i risultati sul PASI venivano raggiunti indipendentemente dall'associazione con MTX ma il numero di pz in ogni gruppo era limitato.

Risultati complessivi a 24 settimane

Gli esiti sugli score di malattia articolare (PsARC e ACR) e sullo stato funzionale (HAQ), riportati nell'unico studio disponibile (ADEPT), risultavano sovrapponibili a quelli osservati a 12 settimane. L'RCT osservava inoltre una riduzione statisticamente significativa della progressione della malattia articolare misurata come variazione media dal baseline del TSS a favore dell'adalimumab rispetto al placebo (-0,2 vs -0,1, rispettivamente).

Analisi di confronto indiretto

In assenza di studi testa a testa fra i tre anti-TNF alfa gli autori della revisione hanno intrapreso un'analisi di confronto indiretto, in considerazione del fatto che tutti i biologici si erano confrontati con placebo. I risultati, espressi in termini di probabilità (%) di ottenere un miglioramento degli esiti comuni a tutti gli RCT (PsARC, ACR, HAQ, PASI), non hanno evidenziato differenze statisticamente significative fra i tre biologici.

Infliximab era associato ad una più alta probabilità di risposta su tutti gli esiti valutati; etanercept ha mostrato una più alta probabilità di risposta

rispetto adalimumab sugli esiti articolari; sugli esiti cutanei la probabilità di risposta era maggiore per adalimumab rispetto a etanercept. Considerati i limiti metodologici propri di tale confronto e l'assenza di garanzie rispetto all'omogeneità delle caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi, i risultati di questa analisi non sono da ritenersi conclusivi.

Risultati in termini di rischi (sicurezza)

In assenza di studi di confronto diretto fra i tre biologici, la revisione ha considerato sia i dati provenienti da 6 revisioni sistematiche pubblicate tra il 2006 e il 2009, sia i dati di RCT e di studi controllati e non controllati o provenienti da registri in cui almeno 500 pazienti avevano indicazione a ricevere l'uno o l'altro biologico.

Inoltre per valutare la sicurezza dei biologici nel lungo periodo, sono stati considerati anche dati provenienti da studi osservazionali.

La revisione ha focalizzato l'attenzione su eventi avversi (EA) potenzialmente gravi come neoplasie, infezioni gravi (che richiedono terapia antibiotica ev e/o ospedalizzazione o causa di morte) e riattivazione di TB latente e sulla frequenza di abbandono della terapia per EA.

Delle sei revisioni valutate, tre includevano pazienti con artrite reumatoide e quasi tutte hanno valutato i rischi di più di due anti-TNF alfa.

Il campione valutato era compreso tra i 982 e i 7.931 pazienti. Gli autori sottolineano che la metodologia di analisi combinata dei dati non era la stessa fra le revisioni; 5 revisioni hanno presentato i risultati con una metanalisi, una come sintesi narrativa.

Gli autori concludono affermando che l'ampia variabilità delle caratteristiche della popolazione inclusa (es: condizioni infiammatorie diverse dall'AP, gravità della malattia), dei disegni degli studi considerati (es. diversa durata del follow-up) e i diversi schemi terapeutici adottati (es: dose e frequenza di somministrazione), non consentono di stabilire con certezza un'associazione fra uso dei biologici e maggiore rischio di sviluppare infezioni o neoplasie nell'AP. Inoltre l'assenza di dati su EA nel lungo periodo non permette di esprimere valutazioni conclusive sul diverso profilo di sicurezza dei tre biologici.

La seconda revisione con metanalisi (Ash Z 2011), eseguita da due gruppi di professionisti appartenenti all'EULAR taskforce, aveva l'obiettivo di valutare efficacia e sicurezza di tutte le terapie sistemiche per l'AP (FANS, csDMARDs e biologici) al fine dell'elaborazione di raccomandazioni su questa malattia.

A tale scopo la strategia di ricerca ha considerato le principali banche dati mediche (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library ecc.) ed è aggiornata a gennaio 2010.

Il gruppo di lavoro ha deciso di presentare solo i risultati descritti rispetto agli anti-TNF alfa.

La revisione ha incluso 11 RCT di cui 8 su infliximab, adalimumab, etanercept e golimumab e 3 su altri biologici (ustekinumab, alefacept ed efalizumab). Per ogni farmaco sono stati inclusi gli

stessi RCT valutati nella revisione sistematica elaborata per il NICE (TA 199), ad eccezione di un ulteriore RCT che ha valutato infliximab vs placebo (Vander Cruyssen B 2007).

Risultati su esiti articolari e cutanei

Tutti gli anti-TNF considerati nella revisione hanno mostrato di ridurre gli esiti articolari (PsARC, ACR_{20/70}) e cutanei (PASI₅₀) in modo statisticamente significativo rispetto al placebo o al controllo attivo alle settimane 12-16.

Si è osservato inoltre un miglioramento dello stato funzionale (HAQ) maggiore vs placebo con adalimumab e infliximab alla 12 settimana e con adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab alla 24 settimana. Anche la progressione del danno radiologico (SHS) era più lenta a 12 e/o 6 mesi rispetto al placebo.

Risultati sui diversi scenari della malattia

Nessun RCT riportava i risultati stratificati per i diversi scenari dell'AP; 5 RCT valutavano il miglioramento della dattilite e dell'entesite come esito secondario in un sottogruppo di pazienti mostrando un beneficio statisticamente significativo per golimumab (100 mg) e infliximab ma su un numero limitato di pazienti.

Risultati in termini di rischi (sicurezza)

Non si è osservato un maggior rischio infettivo o di insorgenza di tumori con l'uso di questi farmaci in pazienti con AP anche se il numero di pazienti limitato e la durata del follow up non erano adeguati per poter esprimere considerazioni conclusive su questo aspetto.

La **terza revisione** (Thorlund K 2012) è molto rigorosa e ha valutato solo l'efficacia di infliximab, etanercept, adalimumab e golimumab nel trattamento dell'AP attiva esclusivamente in pazienti con risposta inadeguata ai csDMARDs (1° linea biologica). A tale scopo sono stati esclusi RCT con pz *naïve* ai csDMARDs o già trattati con un anti-TNFα o RCT che non avevano come trattamento di controllo il placebo o che valutavano altri farmaci non anti-TNFα. Gli RCT inclusi sono 7 di cui sei già considerati dal TA199 del NICE su etanercept, infliximab ed adalimumab e uno su golimumab (RCT registrativo Kavanaugh A 2009 GO REVEAL).

A differenza della revisione utilizzata dal NICE, questa aveva come obiettivo primario quello di valutare tre degli score di risposta già considerati dal NICE (PsARC, HAQ e PASI) prima che fosse permesso un aumento della dose o il passaggio dal placebo al farmaco oppure dal dosaggio più basso a quello più alto (cross-over). Gli autori hanno motivato tale scelta in virtù del fatto che i pazienti esposti ad una variazione del trattamento dopo la randomizzazione non sono confrontabili in termini di stima dell'efficacia rispetto a quelli che hanno mantenuto nel tempo sempre lo stesso trattamento.

Risultati in termini di efficacia (benefici)

Rispetto allo score PsARC:

golimumab vs PBO ha raggiunto il più alto valore di RR=3,45 [95% IC 2,39-4,99];

etanercept vs PBO RR=3,19 [95% IC 2,31-4,42];

infliximab vs PBO RR= 2,64 [95% IC 1,66-4,21].

adalimumab vs PBO RR= 2,39 [95% IC 1,84-3,12];

Rispetto alla variazione media HAQ dal baseline:

etanercept e infliximab hanno determinato la variazione media dello score più alta tra gli PsARC responder, rispettivamente RR=0,43 [95% IC 0,23-0,63]; RR=0,41 [95% IC 0,23-0,58].

Rispetto alla variazione media PASI dal baseline:

infliximab e golimumab hanno determinato la riduzione del PASI più alta, rispettivamente RR=6,44 [95% IC 1,75-11,1]; RR=4,90 [95% IC 3,08-6,72], seguiti da adalimumab RR=4,11 [95% IC 2,42-5,80] ed etanercept RR=2,13 [95% IC 1,03-5,23]

Analisi di confronto indiretto

I risultati del confronto indiretto tra i quattro farmaci non hanno mostrato differenze statisticamente significative per nessuno degli esiti valutati.

La quarta revisione (Dommasch ED 2011), ha valutato esclusivamente il **rischio d'insorgenza di infezioni e di neoplasie associato all'uso di anti-TNF α** in pazienti con diagnosi di Psoriasi a placche o di Artrite psoriasica.

Anche in questa revisione la strategia di ricerca ha considerato le principali banche dati mediche (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library ecc.) ed è aggiornata a luglio 2009.

La revisione ha incluso 20 RCT per un totale di 6.810 pazienti (13 RCT per 5.427 pazienti con Psoriasi e 7 RCT per 1.383 pazienti con AP).

Gli RCT inclusi per valutazioni di sicurezza sull'uso dei biologici nell'AP erano gli stessi valutati dalla revisione per il NICE (TA199) e dalla revisione EULAR.

Ogni paziente era randomizzato a ricevere un anti-TNF o placebo per almeno 12 settimane (durata media 17,8 sett.) ed era considerato nel gruppo di trattamento se aveva ricevuto almeno una dose di farmaco. I pazienti inclusi nell'analisi erano: 4.598 per il trattamento con anti-TNF alfa e 2.313 per il gruppo di controllo.

Risultati

Neoplasie

Le neoplasie segnalate negli studi e dai produttori dei biologici erano state classificate dagli autori della revisione in neoplasie della pelle diverse dal melanoma (NMSC) e altre neoplasie. Sono state incluse nell'analisi 34 neoplasie (28 per il gruppo in trattamento con biologici e 6 per il gruppo di controllo) di cui il 70,6% NMSC.

L'analisi combinata dei dati non ha mostrato una differenza statisticamente significativa fra il gruppo in trattamento con biologico ed il gruppo placebo (OR=1,48 [95% IC 0,71-3,09]).

Inoltre, in due analisi per sottogruppi, non veniva

osservata alcuna differenza statisticamente significativa nei confronti del placebo sia fra i diversi biologici, sia fra AP (OR=0,83 [95% IC 0,14-4,96] 7 RCT) e Psoriasi (OR=1,64 [95% IC 0,73-3,70]).

Infezioni

Complessivamente 1.358 pazienti nel gruppo di trattamento e 619 nel gruppo placebo hanno presentato un evento infettivo (grave o non grave). Il rischio per qualsiasi evento (grave o non grave) era superiore in modo statisticamente significativo per il gruppo trattato con biologico per entrambe le patologie (OR=1,18 [95% IC 1,05-1,33]); nel gruppo in terapia con biologico il 97,6% degli eventi era considerato non grave (principalmente infezioni delle alte vie respiratorie). Complessivamente il numero di pazienti da trattare per evidenziare un evento infettivo nel gruppo con biologico era (NNH)=29.

Rispetto agli eventi infettivi gravi (28 nel gruppo attivo vs 19 nel gruppo placebo) non veniva osservata alcuna differenza statisticamente significativa nei confronti del placebo così come evidenza la stratificazione dei dati per diagnosi, tra Psoriasi e AP (rispettivamente OR=0,78 [95% IC 0,38-1,58] e OR=0,60 [95% IC 0,25-1,44]).

Gli autori commentano i risultati rispetto al rischio per qualsiasi evento infettivo sottolineandone la scarsa rilevanza clinica e confermano, per tutti gli anti-TNF alfa valutati, un favorevole profilo rischio-beneficio nel breve periodo.

Per una analisi dettagliata di tutti gli EA e delle controindicazioni o avvertenze d'uso dei tre anti-TNF alfa si rimanda inoltre al documento regionale Linee guida Terapeutica/2: "Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici" [DocPTR 203]

Commento ai risultati di efficacia delle revisioni presentate.

La revisione del NICE ha inserito i risultati degli studi anche nella loro fase non randomizzata o in aperto sul lungo periodo mentre la revisione di Thorlund considera esclusivamente la fase randomizzata degli stessi studi oltre allo studio registrativo di golimumab; le casistiche studiate e le modalità di esecuzione degli studi sono diverse nei vari RCT anche rispetto all'epoca in cui gli studi stessi sono stati realizzati. Questo rende molto difficile un confronto fra i risultati da un punto di vista dell'efficacia clinica reale dei farmaci biologici considerati.

Rispetto alla componente cutanea, la valutazione dei risultati delle revisioni risente del fatto che le casistiche studiate includevano pazienti con coinvolgimento prevalentemente articolare e laddove presente, l'interessamento cutaneo era limitato (PASI <10 psoriasi lieve). La scelta di tale casistica oltre a quella di valutare la risposta alla terapia in termini di PASI_{50/75}, può compromettere la trasferibilità dei risultati nella pratica clinica corrente, abitualmente non oggetto di trattamento con biologici. Non esiste inoltre alcun studio clinico sull'efficacia di golimumab sulla sola componente cutanea.

Il gruppo ritiene quindi che con i dati attualmente disponibili non sia possibile esprimere un giudizio di preferenza fra l'uno e l'altro farmaco nella maggioranza dei casi.

Il gruppo di lavoro auspica la realizzazione di studi di confronto diretto.

Commento ai risultati di sicurezza delle revisioni presentate

Le revisioni, di fatto confermano i dati già presentati nelle LG Terapeutiche sull'AR e cioè un lieve aumento del rischio infettivo (principalmente eventi infettivi non gravi delle alte vie respiratorie) per la popolazione trattata con anti-TNF alfa rispetto al gruppo di controllo. Non è stata evidenziata nessuna differenza statisticamente significativa rispetto all'insorgenza di neoplasie.

Complessivamente i risultati descritti dalle revisioni evidenziano, per tutti gli anti-TNF alfa, un profilo rischio-beneficio favorevole nel breve periodo mentre non permettono valutazioni conclusive sul diverso profilo di sicurezza dei tre biologici.

Inoltre l'assenza di dati su EA nel lungo periodo, i rigorosi criteri d'inclusione dei pazienti nei trial clinici potrebbero sottostimare il rischio nella pratica clinica reale.

Golimumab (GOL)

L'efficacia e la tollerabilità di golimumab sono state valutate:

- in unico studio vs placebo della durata di 24 settimane che ha portato alla registrazione del farmaco (Kavanaugh A 2009 GO REVEAL)
- da una fase di estensione dello studio registrativo a 52 settimane, in cieco per il dosaggio (Kavanaugh A 2012).
- da una sua fase di estensione in aperto dalla 52° alla 104° settimana (Kavanaugh A 2013 e dati riportati dall' EMA EPAR aprile 2011)

E' un RCT in cieco su 405 pazienti con diagnosi di AP attiva (almeno 3 articolazioni dolenti e tumefatte) e psoriasi (lesioni ≥ 2 cm di estensione) nonostante una terapia a base di csDMARDs o FANS, mai trattati con farmaci biologici; circa il 48% dei pazienti proseguiva la terapia con MTX (in media 15mg/sett) e il 76% con FANS.

Caratteristiche della popolazione:

- Età media: 47 anni
- Durata media della malattia: 7,5 anni (mediana 5 anni)
- DAS₂₈(CRP): 4,9
- N. articolazioni dolenti: 23
- N. articolazioni tumefatte: 13
- PASI: 9,7; BSA ≥ 3 : 74%
- Interessamento ungueale: 71%
- Dattilite: 34%
- Entesite: 77%
- HAQ: 1,02

I pazienti sono stati randomizzati in 3 gruppi con rapporto (1:1.3:1.3) e stratificati in base all'uso di MTX:

1. PBO (113pz.)
2. GOL 50 mg sc/4 sett (146 pz)
3. GOL 100 mg sc/4 sett (146 pz)

Lo studio ha valutato **2 esiti primari:**

- n. di pz. che raggiungevano l'ACR₂₀ alla 14 settimana,
- variazione dal baseline dello score *van der Heijde-Sharp* (SHS) per le mani e i piedi, valutato alla 24 settimane e nella fase di estensione a 52 settimane.

Fra gli esiti secondari principali sono stati valutati l'ACR₂₀ a 24 sett; il miglioramento di almeno il 75% del PASI a 14 settimana in un sottogruppo di pazienti con coinvolgimento cutaneo ≥ 3 del BSA; il miglioramento dell' HAQ a 24 settimane.

Alla 16 settimana i pz con una riduzione delle articolazioni dolenti e tumefatte <10% entravano in una fase sempre in cieco di "early escape" che prevedeva il passaggio a golimumab 50 mg per i pz del gruppo placebo, un incremento del dosaggio a 100 mg per il braccio GOL 50 mg e nessuna variazione di dosaggio per il braccio già in terapia con GOL 100 mg.

Dalla 24° settimana tutti i pz ancora in placebo venivano trattati con golimumab 50 mg in modo che dalla 24° alla 52° settimana tutti i pazienti ricevessero golimumab in uno dei due dosaggi in studio (1 somm./mese). I dati di efficacia erano analizzati per gruppo di trattamento assegnato.

Risultati in termini di efficacia (benefici)

A 14 settimane:

- la terapia con golimumab si è dimostrata statisticamente più efficace del placebo nel raggiungere l'ACR₂₀, indipendentemente dal dosaggio utilizzato (50,7%, 45,2% e 9% dei pz con GOL 50mg e 100 mg e Placebo rispettivamente) e dall'associazione con MTX (esito primario);
- la percentuale di pazienti con coinvolgimento cutaneo $\geq 3\%$ BSA al baseline che hanno raggiunto il PASI₇₅ è stata rispettivamente del 58% e 40,4% dei pazienti trattati con golimumab 100mg e 50 mg e del 3% dei pazienti trattati con placebo. Per entrambi i dosaggi le differenze sono statisticamente significative.

A 24 settimane

- l'ACR₂₀ è stato raggiunto rispettivamente nel 52% e nel 61% dei pazienti trattati con GOL 50 mg, 100 mg e nel 12.4% dei pazienti trattati con placebo; la differenza rispetto al placebo per entrambi i dosaggi è statisticamente significativa;
- il miglioramento dell' HAQ era significativamente maggiore nel gruppo trattato con golimumab rispetto al gruppo placebo.
- la variazione media (+SD) dell'SHS rispetto al baseline indicava una minor progressione del danno erosivo, statisticamente significativa, a favore del gruppo GOL 50 mg -0,16+1,31 vs placebo 0,27+ 1,26 (esito primario).

La stessa analisi stratificata per uso di MTX, mostrava una significatività statistica a favore di golimumab solo nel gruppo in terapia con MTX e solo per il dosaggio da 50 mg.

A 52 settimane

L'efficacia di golimumab nel migliorare gli esiti sulla componente articolare (ACR₂₀), cutanea (PASI₇₅) e sullo stato funzionale (HAQ) veniva mantenuta. Anche per quanto riguarda la progressione del danno erosivo i dati a 52 settimane mostravano un mantenimento del beneficio ottenuto. In particolare si osservava una maggior progressione nei pazienti inizialmente randomizzati a placebo. Per l'interpretazione globale dei risultati sulla progressione radiologica si veda anche il commento di seguito riportato.

A 104 settimane

Dei 405 pazienti arruolati inizialmente, 335 (83%) era ancora in trattamento con golimumab 50 o 100 mg alla 104^a settimana. Le cause più frequenti di interruzione del trattamento erano per le dosi da 50 e 100 mg rispettivamente per comparsa di EA (6% e 8%) e per inefficacia terapeutica (3%-5%).

Nonostante l'assenza del gruppo di controllo l'analisi ITT alla 104^a settimana mostrava il mantenimento dei risultati ottenuti con golimumab nelle settimane precedenti in termini di ACR e HAQ, indipendentemente dalla co somministrazione di MTX al baseline.

Tra i 146 pazienti inizialmente randomizzati a GOL 50 mg, 70 pazienti risultavano essere ancora in trattamento alla settimana 104 e tra questi 64, 46 e 31 pazienti avevano rispettivamente una risposta ACR_{20/50/70}. Per quanto riguarda la progressione del danno erosivo, alla settimana 104, i dati all'RX erano disponibili per 114 pazienti tra quelli inizialmente randomizzati alla dose di 50 mg e di questi il 77% non mostrava alcuna progressione rispetto al basale.

Commento allo studio

Lo studio dalla 16^a settimana perde il bilanciamento della randomizzazione in quanto i pazienti che non rispondono venivano trasferiti progressivamente al trattamento attivo per poi passare in una fase in aperto dalla 52^a settimana. Di conseguenza i dati che riguardano la progressione del danno articolare derivano dalla fase non randomizzata dello studio. A tale proposito anche il CHMP dell'EMA pur integrando l'iniziale indicazione registrata in merito alla progressione radiologica, nelle conclusioni della discussione scientifica afferma che: "nonostante i risultati sul SHS siano troppo limitati per definire completamente la rilevanza clinica nel lungo termine di tale beneficio, si può concludere che un numero rilevante di pazienti può beneficiare di un effetto favorevole sulla progressione del danno articolare. E' stato inoltre considerato l'essenziale supporto conoscitivo derivato dagli studi sull'artrite reumatoide in cui golimumab è stato valutato rispetto alla progressione del danno articolare."

Risultati in termini di rischi (sicurezza)

A 24 settimane

Si è osservata un'elevata frequenza di reazioni avverse in entrambi i gruppi (farmaco attivo e placebo rispettivamente 65% e 59%).

E' importante considerare che il 48% dei pazienti in entrambi i gruppi era in trattamento con MTX. Le reazioni avverse più frequentemente osservate nel gruppo trattato con golimumab erano rinfaringiti e infezioni delle alte vie respiratorie.

Non si è osservata nessuna differenza nel tipo e nella frequenza di ADR tra i gruppi trattati con diverse dosi di golimumab ad eccezione delle infezioni che sembrano essere più frequenti nei pazienti trattati con 100 mg. Per nessun evento avverso viene presentata una valutazione statistica.

L'analisi dei dati di sicurezza disponibile nell'EPAR che comprende i risultati degli studi registrati per tutte le indicazioni e delle fasi di estensione, mostra un profilo sostanzialmente sovrapponibile a quello degli altri anti-TNF alfa.

Tale analisi comunque conferma che le infezioni e le infestazioni sono gli eventi avversi più frequenti e fra queste le più gravi sono le sepsi.

A 104 settimane

Nello studio di estensione in aperto a due anni, golimumab ha mostrato un profilo di sicurezza sovrapponibile a quello osservato negli studi a 24 e 52 settimane, in termini di frequenza di EA osservate nei diversi periodi.

Complessivamente sono stati segnalati 8 casi di neoplasia nel gruppo trattato con golimumab ma tale dato risulta di difficile interpretazione considerata la differente durata di follow-up del gruppo placebo (media 19,6 settimane) e del gruppo di trattamento (media 75-76 settimane)

Per quanto riguarda le principali controindicazioni o avvertenze d'uso si rimanda a quanto presente nella scheda tecnica di golimumab e al documento regionale: "trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto" [DocPTR 203]

Commento del gruppo di lavoro ai risultati di efficacia su golimumab

I dati di efficacia e sicurezza attualmente disponibili e l'esperienza clinica maturata con questo farmaco, non sono sufficientemente robusti per considerare golimumab per un uso prevalente.

Certolizumab (CTZ)

EMA ha valutato l'efficacia e la sicurezza di certolizumab pegol principalmente sulla base dei risultati di unico studio verso placebo della durata di 24 settimane che ha arruolato pazienti con PsA precedentemente trattati con csDMARDs o anti-TNFα (RAPID-PsA Mease PJ 2014) (EMA EPAR Certolizumab ottobre 2013).

Si tratta di un RCT multicentrico in doppio cieco su 409 pazienti con diagnosi di AP (secondo i criteri CASPAR), con ≥ 3 articolazioni dolenti e/ o tumefatte, VES o PCR sopra il limite superiore del valore normale.

I pazienti dovevano aver fallito almeno 1 csDMARDs, avere lesioni cutanee attive o un storia documentata di psoriasi.

I pazienti arruolati avevano una età media di 48 anni, una durata media di malattia di 8,5 aa; il 34% presentava dattilite, il 64% entesite

attiva, il 73% onicopatia, l'85% aveva un BASDAI ≥ 4 , il 61,5% un BSA ≥ 3 ; la malattia articolare era particolarmente severa con una media di 20 articolazioni dolenti, 11 tumefatte, un DAS28 di 5,01 ed un HAQ di 1,03.

L'86% dei pazienti era stato precedente trattato con FANS, il 98% con almeno 1 csDMARDs e il 19,6% un anti-TNF α .

Al momento dell'arruolamento il 66% dei pazienti era in terapia con csDMARDs (di cui il 64% con MTX).

I 409 pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a placebo o ad una dose di carico di 400 mg di certolizumab alle settimane 0, 2 e 4 seguite da 200 mg ogni 2 settimane o 400 mg ogni 4 settimane. La randomizzazione è stata stratificata in base al centro ed alla precedente esposizione ad anti-TNF α . I pazienti in placebo che non presentavano una riduzione del 10% del numero di articolazioni dolenti e tumefatte alla 14^o e 16^o settimana venivano randomizzati al trattamento attivo, in cieco per la dose, con carico alle settimane 16, 18 e 20. Alla 24^o settimana anche i restanti pazienti in placebo venivano randomizzati al trattamento con certolizumab, con le stesse modalità. La fase in cieco è stata mantenuta fino alla 48^o settimana, quando tutti i pazienti hanno poi proseguito il trattamento in aperto. Il disegno dello studio prevedeva infatti due fasi di estensione in aperto: una a 96 settimane i cui risultati sono già stati pubblicati [Mease PJ_a 2015] ed una a 216 settimane (van der Heijde D 2018).

Lo studio ha valutato **due esiti primari**:

- alla 12^o settimana, la risposta in termini di variazione rispetto al baseline dell'ACR₂₀ (HAQ-DI e PCR)
- alla 24^o settimana, il grado di progressione radiologica della malattia rispetto al baseline misurata con lo score di Sharp (mTSS modificato per l'AP).

Fra gli **esiti secondari** sono stati valutati la variazione dell'ACR₂₀, del PASI₇₅ in pz con BSA ≥ 3 e un miglioramento dell'HAQ alla 24^o settimana.

Risultati in termini di efficacia (benefici)

Esiti primari

Dopo 12 settimane certolizumab è risultato statisticamente più efficace del placebo nel raggiungere l'ACR₂₀, indipendentemente da dosaggio utilizzato (58%, 52% e 24% dei pz con 200 mg, 400 mg e Placebo rispettivamente) e dall'uso in associazione con csDMARDs o come monoterapia (analisi per sottogruppi).

I benefici osservati sembrano essere sovrapponibili nel sottogruppo di pazienti precedentemente trattati con anti-TNF α .

Dopo 24 settimane certolizumab ha ridotto la progressione del danno strutturale (score di Sharp mTSS) in modo statisticamente significativo rispetto al gruppo trattato con placebo.

A 48 settimane, tale risultato è stato tuttavia confermato solo in un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (mTSS >6).

Esiti secondari

Dopo 24 settimane l'ACR₂₀ è stato raggiunto rispettivamente nel 64%, 56% e 23% dei pazienti trattati con CTZ 200 mg, 400 mg e con placebo. Le differenze rispetto al placebo sono risultate statisticamente significative per entrambi i dosaggi.

Rispetto alla valutazione dell'esito sulla componente cutanea in pazienti con BSA > 3 , CTZ è risultato significativamente superiore al placebo sulla riduzione del 75% dello score PASI. Tale risultato è stato raggiunto con entrambi i dosaggi rispettivamente nel 62% e 60,5% dei pazienti trattati con 200 mg/2 sett e 400 mg/4 sett. e nel 15% dei paz. trattati con placebo.

Il miglioramento dell'HAQ era significativamente maggiore nel gruppo trattato con certolizumab rispetto al gruppo placebo.

Risultati in termini di rischi (sicurezza)

Circa il 90% dei pazienti ha completato le 24 settimane di trattamento. L'incidenza di eventi avversi gravi e di infezioni valutata alla 24 settimana è risultata sovrapponibile fra i gruppi di trattamento attivo ed il placebo confermando un profilo di sicurezza simile a quello emerso per certolizumab nel trattamento dell'AR.

Le reazioni più frequenti sono state diarrea (3,6% con certolizumab vs 2,9 PBO) e mal di testa (3,6 certolizumab vs 1,5% PBO); le infezioni più frequenti sono state la nasofaringite e infezioni del tratto respiratorio (7,8% certolizumab vs 5,1% PBO) ed un aumento dei valori degli enzimi epatici, in particolare nei pazienti in cui il farmaco era associato a csDMARDs.

Commento allo studio: il risultato ottenuto alla 12^o settimana viene mantenuto alla 24^o; la dose di carico probabilmente contribuisce alla rapida insorgenza dell'effetto che si manifesta a partire dalla 4^o settimana.

Alla 24^o settimana certolizumab ha mostrato di migliorare sia l'entente che la dattilite che il coinvolgimento ungueale in modo statisticamente significativo rispetto al placebo.

Gli autori dello studio sostengono che il beneficio osservato sembra essere indipendente dal contemporaneo uso di csDMARDs. Tale affermazione, tuttavia, deriva da una analisi per sottogruppi non prevista dal disegno dello studio e non è confermata da ulteriori dati richiesti da EMA. Questi ultimi, infatti, mostrano una differenza rispetto a placebo nell'ottenere un ACR₂₀ dell'ordine del 30% per i paz in monoterapia e del 40% per i pazienti trattati con CTZ + MTX; per l'ACR₇₅ tale differenza è rispettivamente del 15% e 25%. Di conseguenza EMA ha deciso di allineare le indicazioni per l'AP a quelle per il trattamento dell'Artrite reumatoide affermando che certolizumab deve essere somministrato preferibilmente in associazione a MTX e "in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando un trattamento continuativo con metotressato sia inappropriato".

La dimostrazione di efficacia del farmaco sulla progressione radiografica del danno articolare a 24 settimane deriva da un'analisi post-hoc (van der Hijde 2014); solo in un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (mTSS score al baseline > 6) tale risultato è stato mantenuto fino alla 48 settimana (EMA EPAR Certolizumab ottobre 2013). Per questo motivo, a differenza degli altri anti-TNF α , il CHMP dell'EMA ha ritenuto di non avere dati sufficienti per integrare l'indicazione registrata rispetto all'efficacia di certolizumab sulla riduzione del danno strutturale misurato all'RX.

Anche in questo studio (vedi commento allo studio di golimumab), dalla 16° settimana si perde il bilanciamento della randomizzazione in quanto il 43,4% dei pz in placebo che non rispondono viene trasferito progressivamente al trattamento attivo per poi passare alla fase in aperto che va dalla 48° alla 216° settimana.

Risultati dello studio di estensione (a 96 settimane)

L'estensione dello studio RAPID (Mease PJ_a 2015) sostanzialmente conferma i risultati descritti nello studio precedente a 12 settimane.

Dei 409 pazienti originariamente arruolati, 318 hanno concluso l'osservazione alla 96° settimana. Il raggiungimento di ACR_{20, 50 e 70}, ottenuto dal 60%, 42% e 26% dei pazienti alla 24 settimana, rispettivamente, alla 48° settimana è risultato essere del 66%, 48% e 33% e alla 96° settimana del 64%, 50% e 35%, rispettivamente. Le risposte osservate per i tre livelli di ACR erano simili indipendentemente da un precedente trattamento con anti-TNF α .

La progressione del danno radiologico (definito come la variazioni del mTSS alla 96° settimana di trattamento rispetto al valore dello score all'arruolamento) è stata modesta con un incremento medio di 0,14 punti. Tale risultato si è osservato sia nei pazienti a basso rischio (+0,07 punti) che nei pazienti ad alto rischio (con mTSS > 3,5 all'arruolamento; +0,24 punti di mTSS).

Risultati in termini di rischi (sicurezza)

I dati sulla sicurezza del farmaco sono risultati confortanti e sovrapponibili a quelli osservati alla 24° settimana. In particolare, l'esposizione totale al farmaco alla 96° settimana è stata di 606 pz-anni. In questo periodo si sono verificati 345 eventi avversi, la maggior parte dei quali giudicati lievi/moderati, con un rischio stimato per 100 pz-anni di 330.

Gli eventi avversi gravi (per lo più infezioni) si sono verificati in 67 pazienti (rischio stimato 14.5/100 pazienti-anni).

Inibitori della IL-17

Ixekizumab (IXE)

Gli RCT registrativi ne hanno valutato l'efficacia e la sicurezza in pazienti con artrite psoriasica attiva (almeno 3 dolenti su 68 articolazioni e 3 articolazioni tumefatte su 66) della durata di almeno 6 mesi e presenza di psoriasi a placche o pregressa.

Gli studi prevedevano il seguente disegno:

- **studio SPIRIT-P1.** 417 soggetti sono stati randomizzati a 4 bracci di trattamento: IXE 160 mg sc alla settimana 0 e successivamente 80 mg Q2W o 80 mg Q4W a confronto con placebo e adalimumab 40 mg Q2W in pazienti *naïve* ai bDMARDs ma csDMARDs *experienced* (Mease PJ_a 2017).
- **studio SPIRIT-P2.** 363 soggetti sono stati randomizzati a 3 bracci di trattamento: IXE 160 mg sc alla settimana 0 e successivamente 80 mg Q2W o 80 mg Q4W a confronto con PBO **in pazienti già trattati con bDMARD** e con risposta inadeguata a minimo 12 settimane di terapia con biologico o intolleranti ad almeno un anti-TNF α (Nash P 2017).

In entrambe gli RCT era permessa l'assunzione di dosi stabili di csDMARDs, la fase in cieco aveva una durata di 24 settimane e i pazienti definiti come non responder alla 16° settimana venivano randomizzati a IXE 80 mg ogni 2 o 4 settimane, come terapia di salvataggio.

Completato il periodo delle prime 24 settimane era prevista una fase di estensione in aperto della durata di 52 settimane (studio SPIRIT-P1) e 156 settimane (studio SPIRIT-P2). L'esito primario valutato in entrambi gli studi era la riduzione del 20% dei criteri ACR a 24 settimane.

Risultati SPIRIT-P1 (benefici)

Al baseline il 64% del campione era in terapia con csDMARDs (54% con MTX), il 21,3% li aveva assunti in precedenza mentre il 14,6% era *naïve* a qualsiasi trattamento. Come previsto dai criteri di esclusione nessun paziente in passato aveva assunto anti-TNF α .

IXE ha dimostrato di essere superiore a placebo sull'esito primario valutato (ACR₂₀). Nello specifico la riduzione del 20% dell'ACR è stata raggiunto nel 30% dei pazienti del braccio PBO, nel 62% del braccio IXE 80 mg Q2W e nel 58% dei soggetti del braccio IXE 80 Q4W (diff. IXE 80Q4W vs PBO 27,8% [IC95% 15,0-40,6]; diff. IXE 80Q2W vs PBO 31,9% [IC95% 19,1-44,8]). Tale differenza ha raggiunto la significatività statistica a partire dalla 12° settimana di trattamento.

La risposta ottenuta da IXE con la somministrazione di 80 mg ogni 4 settimane era simile a quella ottenuta nel braccio ADA 40 mg ogni 2 settimane (rispettivamente, 57,9% e 57,4%), tuttavia lo studio non era potenziato per valutare statisticamente questa differenza.

L'analisi di efficacia nel sottogruppo di pazienti in trattamento con csDMARDs ha mostrato che una quota significativamente maggiore di pazienti raggiunge l'esito primario (ACR₂₀) quando IXE è associato a MTX; il campione non era sufficientemente numeroso per poter valutare lo stesso esito con csDMARDs diversi da MTX.

Principali **esiti secondari** valutati: dopo 24 settimane di trattamento IXE ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della risposta ACR₅₀ e ACR₇₀ così come dell'esito cutaneo (PASI₇₅) che è stato raggiunto nel 71% dei pazienti trattati ogni 4 settimane e in circa l'80% di quelli trattati ogni 2 settimane rispetto

al 10% del braccio placebo e al 54% del braccio adalimumab.

Quando è stato considerato lo score LEI a 12 settimane per la valutazione clinica dell'entesite, la differenza rispetto a placebo non è risultata statisticamente significativa.

L'80% dei pazienti che hanno raggiunto la risposta (ACR_{20/50/70}) a 24 settimane ha mantenuto la risposta a 52 settimane (studio di estensione).

Risultati SPIRIT-P2 (benefici)

In questo secondo RCT il 50% dei pazienti arruolati assumeva MTX, circa il 55% del campione non aveva risposto adeguatamente ad un anti-TNFα e il 37% a due anti-TNFα.

IXE somministrato ogni 2 o 4 settimane ha dimostrato la superiorità rispetto a placebo sull'esito primario valutato alla settimana 24, in quanto lo score ACR₂₀ è stato ottenuto dal 53% dei pazienti che assumeva IXE ogni 4 e dal 48% con somministrazioni ogni 2 settimane rispetto al 19% dei soggetti trattati con placebo.

Per quanto riguarda gli esiti cutanei (PASI_{75/90/100}) è stata eseguita un'analisi considerando tutti i pazienti con AP arruolati sia negli RCT registrativi per la psoriasi a placche che negli studi per il trattamento dell'artrite psoriasica (SPIRIT-P1 e P2). I risultati dell'analisi hanno mostrato che a 12 settimane, i pazienti con interessamento cutaneo BSA >10%, ottenevano migliori risultati dallo schema IXE Q2W rispetto alla somministrazione ogni 4 settimane, a differenza dei soggetti con interessamento cutaneo BSA <10% che rispondevano meglio allo schema IXE 80mg Q4W. Sulla base di questi dati, nei pazienti con AP associata a psoriasi a placche, l'Agenzia regolatoria europea ha raccomandato l'uso dello schema di trattamento autorizzato per la psoriasi a placche (IXE 80 mg ogni 2 settimane fino alla 12 settimana e successivamente ogni 4 settimane). I risultati più significativi degli studi SPIRIT sono riportati in tabella 5.

Un ulteriore studio pubblicato nel 2020 mostra i risultati di un **confronto diretto fra IXE e ADA** (Mease PJ_a 2020).

Si tratta di un RCT di superiorità che ha randomizzato in aperto 566 pazienti a due bracci di trattamento (1:1) alle dosi di IXE e ADA raccomandate in scheda tecnica (RCP). I soggetti avevano una diagnosi di AP attiva (almeno 3/66 articolazioni tumefatte e 3/68 articolazioni dolenti), non avevano risposto o risposto parzialmente ad almeno un csDMARD e presentavano una componente cutanea importante (≥3% BSA); erano bDMARDs naïve e potevano continuare ad assumere csDMARD a dosi stabili per tutta la durata dello studio.

L'esito primario valutato dopo 24 settimane di trattamento era composito (ACR₅₀ e PASI₁₀₀).

Come esiti secondari PASI₁₀₀ e ACR₅₀ sono stati valutati separatamente, il primo come superiorità, il secondo come non inferiorità (margine -12%).

Gli esiti secondari principali erano: remissione (DAPSA ≤4), LDA (DAPSA ≤14), ACR₂₀, ACR₅₀, NAPSI =0.

Risultati studio di confronto diretto IXE vs ADA (benefici)

IXE ha mostrato di essere superiore ad ADA sull'esito primario composito (ACR₅₀+PASI₁₀₀) con una differenza fra i due gruppi pari a 8,1% (IC95% 0,5%-15,8%).

Quando valutati separatamente i due esiti, IXE ha confermato la superiorità per PASI₁₀₀ (diff. 13,4% IC95% 5,3%-21,6%) e ha dimostrato di essere non inferiore ad ADA per ACR₅₀ (diff 3,9% IC95% da -4,3% a 12,1%).

Rispetto agli esiti secondari sopra elencati, non si è osservata una differenza statisticamente significativa fra i due trattamenti.

Risultati in termini di rischi (sicurezza)

Il profilo di sicurezza di IXE nel trattamento della PsA è risultato coerente a quanto emerso dagli studi nel trattamento della psoriasi a placche ad eccezione della frequenza delle reazioni avverse costituite da influenza e congiuntivite, più comuni nei pazienti con artrite psoriasica.

Tabella 5. Principali risultati degli studi SPIRIT- P1 e SPIRIT- P2 alla 24° settimana
(in grassetto i risultati statisticamente significativi)

	SPIRIT-P1 (bDMARDs naïve)			PBO (106 pz)	SPIRIT-P2 (bDMARDs-IR)		
	IXE 80 mg ogni 2sett (103 pz)	IXE 80 mg ogni 4 sett (107 pz)	ADA 40 mg ogni 2 sett (101 pz)		IXE 80 mg ogni 2 sett (123)	IXE 80 mg ogni 4 sett (122)	PBO (118)
ACR20 sett 24	64 (62%)	62 (58%)	58 (57%)	32 (30%)	59 (48%)	65 (53%)	23 (19%)
% Δ vs PBO (95%CI)	32 (18-45)	28 (15-41)	27 (14-40)		29 (17-40)	34 (22-45)	
ACR50 sett 24	48 (47%)	43 (40%)	39 (39%)	16 (15%)	41 (33%)	43 (35%)	6 (5%)
% Δ vs PBO (95%CI)	32 (20-43)	25 (14-37)	24 (12-35)		28 (19-38)	30 (21-40)	
ACR70 sett 24	35 (34%)	25 (23%)	26 (26%)	6 (6%)	15 (12%)	27 (22%)	0
% Δ vs PBO (95%CI)	28 (18-39)	18 (9-27)	20 (11-30)		12 (6-18)	22 (15-30)	
HAQ-DI sett 24	-0,50	-0,44	-0,37	-0,18	-0,4	-0,6	-0,2
% Δ vs PBO (95%CI)	-0,32 (-0,46/-0,18)	-0,26 (-0,40/-0,12)	-0,19 (-0,33/-0,05)		-0,3 (-0,4/-0,1)	-0,4 (-0,5/-0,3)	

Durante il periodo di trattamento in doppio cieco (settimane da 0 a 24) degli studi SPIRIT, le ADR più frequentemente riportate (oltre il 5% dei pazienti trattati) sono stati reazioni al sito di iniezione ed eritema, rinofaringiti ed infezioni del tratto respiratorio superiore. Anche nel trattamento della PsA deve essere posta particolare cautela quando IXE è prescritto a pazienti con Colite ulcerosa o Malattia di Crohn.

Secukinumab (SEC)

Gli studi che hanno portato alla registrazione di secukinumab nel trattamento dell'artrite psoriasica sono due RCT di fase 3 in doppio cieco verso placebo, di disegno sostanzialmente sovrapponibile: FUTURE 1 (Mease PJ 2015_b) e FUTURE 2 (McInnes IB 2015). Le differenze fra i due RCT riguardano la posologia e la via di somministrazione (10 mg/kg per via endovenosa come dose di carico alle settimane 0, 2 e 4, seguito poi da un mantenimento con 75 mg o 150 mg per via sottocutanea ogni 4 settimane a partire dalla settimana 8 nel FUTURE 1; 75 mg oppure 150 mg oppure 300 mg per via sottocutanea alle settimane 0, 1, 2 e 3 e poi ogni 4 settimane nel FUTURE 2). La durata del trattamento nel FUTURE 1 è stata di 1 anno + un'estensione a 2 e a 5 anni, in aperto dopo la 52° settimana nel FUTURE 2.

Nel FUTURE 1 i pazienti inizialmente randomizzati a placebo che alla 16° settimana non avevano raggiunto ACR₂₀ e tutti i pazienti ancora in placebo alla 24° settimana sono stati ri-randomizzati a SEC 75 mg o 150 mg.

Nel FUTURE 2 i pazienti inizialmente randomizzati al placebo che alla 16° settimana non avevano raggiunto ACR₂₀ e tutti i pazienti ancora in placebo alla 24° settimana sono stati ri-randomizzati a SEC 150 mg o 300 mg.

In entrambi gli studi l'esito primario era la risposta ACR₂₀ alla 24° settimana. Gli esiti secondari, valutati alla 24° settimana in entrambi gli studi erano: risposta PASI₇₅, PASI₉₀, DAS₂₈, SF36, HAQ-DI, ACR₅₀, la % di pazienti con dattilite, la % di pazienti con entesite e una valutazione del danno strutturale (*van der Heijde-modified total Sharp score* [vdH-mTSS]).

I due RCT in totale hanno coinvolto 1.003 pazienti (606 nel FUTURE 1 e 397 nel FUTURE 2).

I criteri di inclusione erano: età >18 aa; diagnosi di AP secondo i criteri CASPAR moderata-grave (>3/78 articolazioni dolenti, >3/76 articolazioni tumefatte; sintomatologia da almeno 6 mesi non responder a un trattamento di almeno 4 settimane con FANS). Era consentita l'assunzione di FANS, steroide (dosi stabili < 10 mg/die di prednisone o equivalente da almeno 2 settimane e fino alla 24 settimana) e MTX (se i pazienti erano già in terapia con MTX <25 mg/sett). Il 29% dei pazienti dello studio FUTURE 1 ed il 37% del FUTURE 2 avevano presentato una risposta inadeguata ad un anti TNFα.

Risultati FUTURE 1 e FUTURE 2 (benefici)

In entrambi gli studi SEC si è dimostrato più efficace del placebo nel raggiungimento dell'end point primario, costituito da ACR₂₀.

In particolare, nello studio FUTURE 1 l'esito è stato raggiunto dal 50,5% dei pazienti trattati con SEC 75 mg, dal 50% di quelli trattati con SEC 150 mg vs il 17,3% del gruppo placebo. Analoghi risultati sono stati osservati anche nello studio FUTURE 2, nel quale ACR₂₀ viene raggiunto dal 29,3%, 51% e 54% dei pazienti trattati con SEC 75 mg, 150 mg e 300 mg, rispettivamente, e dal 15,3% nel gruppo placebo.

SEC si è dimostrato superiore al placebo anche nel raggiungimento di molti esiti secondari (ACR₅₀, riduzione del DAS₂₈, risoluzione di entesite, risoluzione di dattilite, PASI₇₅ e PASI₉₀).

Va segnalato come nello studio FUTURE 2 SEC 75 mg sc alle settimane 0, 1, 2 3 e poi ogni 4 settimane abbia centrato solo l'esito primario (peraltro con una prevalenza più bassa rispetto a tutti gli altri dosaggi e modalità di somministrazione), mentre ha fallito tutti i soprariportati esiti secondari.

I risultati più significativi degli studi FUTURE sono riportati in tabella 6.

Nello studio FUTURE 1 il farmaco si è dimostrato efficace nel rallentare la progressione del danno strutturale valutato all'Rx. Tale esito secondario non è stato valutato nello studio FUTURE 2.

Tabella 6. Principali risultati degli studi FUTURE 1 FUTURE 2 alla 24° settimana
(in grassetto i risultati statisticamente significativi)

		ACR ₂₀	ACR ₅₀	DAS ₂₈	risoluzione entesite	risoluzione dattilite	PASI ₇₅	PASI ₉₀
FUTURE 1	Placebo	17,3%	7,4%	- 0,77	12,8%	15,5%	8,3%	3,7%
	SEC 75 mg	50,5%	30,7%	- 1,67	47,5%	52,4%	64,8%	49,5%
	SEC 150 mg	50,0%	34,7%	- 1,62			61,1%	45,4%
FUTURE 2	Placebo	15,3%	7,1%	- 0,96	21,5%	14,8	16,3%	9,3%
	SEC 75 mg	29,3%	18,2%	- 1,12	40,4%	46,8%	28,0%	12,0%
	SEC 150 mg	51,0%	35,0%	- 1,58			48,3%	32,8%
	SEC 300 mg	54,0%	35,0%	- 1,61			63,4%	48,8%

Per quanto riguarda i pazienti già esposti in passato ad anti-TNF α , SEC si è dimostrato più efficace del placebo nel raggiungimento di ACR₂₀ alla 24° settimana in entrambi gli studi registrativi, anche se con tassi di risposta inferiori rispetto ai pazienti anti TNF α *naïve*. In particolare, nello studio FUTURE 1 ACR₂₀ è stato raggiunto dal 55,6% e dal 54,5% dei pazienti anti TNF α *naïve* trattati con SEC 75 mg e 100 mg, rispettivamente, vs il 17,5% di quelli in placebo. Tali percentuali si riducono se si considerano solo i pazienti con precedente fallimento o intolleranza ad anti-TNF α : in essi ACR₂₀ viene raggiunto dal 38,3%, 39% e 16,9% di quelli trattati con SEC 75 mg, SEC 150 mg e placebo, rispettivamente. Nello studio FUTURE 2, la risposta ACR₂₀ nei pazienti con precedente fallimento ad anti TNF α , è stata raggiunta dal 14,7%, 29,7%, 45,5%, dei pazienti trattati con SEC 75 mg, 150 mg e 300 mg, rispettivamente, vs il 14,5% di quelli in placebo. In un'analisi cumulativa dei due lavori riportata da EMA nell'EPAR, solo la dose di SEC 300 mg è risultata essere efficace nel raggiungere ACR₂₀ nei pazienti con precedente fallimento o intolleranza ad anti TNF α (differenza con placebo 29,5%; 95%CI da 11% a 48%), mentre non lo è SEC 150 mg (differenza con placebo 13,8%; 95%CI da -2,7% a 30,3%).

Nella stessa analisi cumulativa dei due studi FUTURE 1 e FUTURE 2 la dose di SEC 300 mg si è dimostrata più efficace dei 150 mg nei pazienti con psoriasi da moderata a grave (BSA>3%) sul PASI₇₅ e PASI₉₀.

Risultati in termini di rischi (sicurezza)

In entrambi gli studi registrativi i dati di sicurezza sono stati analizzati alla 16° settimana e durante l'intero periodo di trattamento ed hanno mostrato risultati analoghi.

Il CHMP di EMA ha valutato la sicurezza clinica utilizzando i dati provenienti da 7.048 pazienti, di cui 6.200 sottoposti ad almeno una somministrazione del farmaco, con una esposizione totale di 6.267 pazienti-anno. In particolare sono stati valutati gli eventi infettivi, le neoplasie (cutanee e non), gli eventi cardiovascolari maggiori, la epatotossicità, il prolungamento dell'intervallo QT all'ECG, i dati di laboratorio e l'immunogenicità. Il CHMP conclude che il profilo globale di sicurezza di SEC è sovrapponibile a quello riportato negli studi registrativi. Gli EA più frequentemente riportati comprendono le infezioni alte delle vie respiratorie, rinfaringiti, sinusiti e diarrea. Non è stato osservato un aumento del rischio di neoplasie; le reazioni immunologiche e di ipersensibilità sono rare e la immunogenicità di SEC è risultata non clinicamente rilevante.

Inibitori della IL-12/23

Ustekinumab (UST)

Gli studi che hanno portato alla registrazione di ustekinumab (UST) nel trattamento dell'artrite psoriasica sono due RCT in doppio cieco controllati verso placebo, di disegno sostanzialmente sovrapponibile: PSUMMIT 1 (McInnes IB 2013), e PSUMMIT 2 (Ritchlin C 2014).

I pazienti arruolati presentavano una artrite psoriasica attiva (definita sulla base della presenza contemporanea di almeno 5 articolazioni dolenti, 5 articolazioni tumefatte, una PCR > 3 mg/L (range di normalità della PCR < 10 mg/L), ed una storia documentata di psoriasi a placche attiva da almeno 6 mesi, nonostante una terapia con csDMARDs per almeno 3 mesi o con FANS per almeno 4 settimane, o con entrambi, o con nessuno se il paziente era risultato intollerante; era consentito un concomitante trattamento con MTX. Differenza principale fra i due RCT è che nello PSUMMIT 1 i pazienti precedentemente trattati con anti-TNF α non erano arruolabili mentre nello PSUMMIT 2 questi costituivano il 58% (180/312) dei partecipanti; di essi più del 70% aveva sospeso l'anti-TNF α per perdita di efficacia/intolleranza. In entrambi gli studi i pazienti venivano randomizzati (1:1:1) a ricevere UST 45 mg, UST 90 mg o placebo sc alla settimana 0, 4 e poi ogni 12 settimane. I pazienti che alla 16° settimana (alla terza somministrazione) non avevano presentato un miglioramento di almeno il 5% nel numero delle articolazioni dolenti e tumefatte entravano in cieco in una fase di *early escape*.

Nello specifico, i pazienti in placebo passavano a UST 45 mg, quelli in UST 45 mg passavano a UST 90 mg e quelli a UST 90 mg proseguivano la loro posologia abituale. Alla 24° settimana i pazienti ancora nel braccio placebo passavano ad UST 45 mg, ripetuto poi alle 28° settimana e poi ogni 12 settimane. Il follow-up era di 52 settimane nello PSUMMIT 1 e di 60 settimane nello PSUMMIT 2.

L'esito primario in entrambi gli RCT era il miglioramento del 20% dei criteri di risposta ACR (ACR₂₀) alla 24° settimana. **Fra gli esiti secondari principali** sono stati valutati la riduzione dello score HAQ-DI, la % di pazienti che raggiungevano almeno il 75% di riduzione di PASI, ACR₅₀ ed ACR₇₀ alla 24° settimana.

Nessuno dei due RCT ha valutato la progressione radiografica del danno articolare.

Risultati PSUMMIT 1 e PSUMMIT 2 (benefici)

Esiti primari e secondari

Nello studio **PSUMMIT 1**, (n= 615 paz. di cui 319 in concomitante trattamento con MTX), l'esito primario alla 24° settimana è stato raggiunto nei gruppi placebo, UST 45 mg ed UST 90 mg nel 22,8%, 42,4% e 49,5% dei pazienti rispettivamente, con una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo nei gruppi UST 45 ed UST 90 (*vedi tabella 7*).

Rispetto agli esiti secondari UST ha dimostrato la superiorità verso placebo riguardo il raggiungimento di un ACR₅₀ ottenuto nel 24,9% dei pazienti del gruppo UST 45 mg e nel 27,9% del gruppo UST 90 mg rispetto all'8,7% dei pazienti del gruppo placebo; ACR₇₀ nel 2,4% dei pazienti del gruppo placebo, nel 12,2% per UST 45 mg e nel 14,2% per UST 90 mg.

L'effetto è stato mantenuto sostanzialmente immutato, fino alla 52° settimana. L'efficacia di UST è risultata indipendente dalla presenza o assenza di una concomitante terapia con MTX.

Sebbene il disegno dello studio non prevedesse una valutazione di ustekinumab nel trattamento dell'entesite e della dattilite, si è osservato che il farmaco alla 24° settimana era significativamente più efficace del controllo anche in queste manifestazioni. In particolare, i pazienti con dattilite all'arruolamento presentavano una risoluzione del quadro nel 24%, 43% e 44% di quelli in placebo, UST 45 mg ed UST 90 mg, rispettivamente (NNT 5). Anche nello studio **PSUMMIT 2**, nel quale sono stati arruolati 312 pazienti di cui 180 (58%) precedentemente trattati con almeno un farmaco anti-TNFα, UST si è dimostrato efficace nel raggiungere l'esito primario e tutti gli esiti secondari con analoghe percentuali (vedi tabella 7).

In questo RCT la sola dattilite è risultata significativamente ridotta nel gruppo trattato con ustekinumab.

Come per lo PSUMMIT 1 l'efficacia di UST è risultata sovrapponibile indipendentemente dal concomitante trattamento con MTX.

Commento agli studi

Ustekinumab si è dimostrato significativamente più efficace del placebo rispetto all'ACR₂₀ sia nel gruppo dei pazienti *naïve* sia nel gruppo dei pazienti già esposti ad un anti-TNFα. In particolare nei pazienti *naïve*, la percentuale della risposta (ACR₂₀) espressa come media fra i due dosaggi di UST è stata del 54,4% e nel gruppo placebo del 28,6% mentre nei pazienti già trattati con anti-TNFα è risultata essere del 35,6% con UST e del 14,5% con placebo.

Analisi post-hoc nel sottogruppo di paz con prevalente manifestazione spondilite (a giudizio dell'investigatore) avevano documentato un significativo miglioramento dello score BASDAI modificato nei gruppi trattati con UST rispetto al placebo. A seguito di queste osservazioni sono stati disegnati 3 RCT a gruppi paralleli per valutare l'efficacia di UST nelle spondiloartriti (Deodhar A 2019).

Nel primo studio sono stati arruolati pazienti con spondilite anchilosante *naïve agli* anti-TNFα, nel secondo pazienti non responsivi o intolleranti agli anti-TNFα e nel terzo pazienti con spondiloartrite assiale non radiografica, indipendentemente da una precedente esposizione ad anti-TNFα. Gli esiti primari erano: il raggiungimento alla settimana 24 di una risposta ASAS₄₀ nei primi due studi, di ASAS₂₀ nel terzo.

Alla settimana 24 del primo RCT era stata programmata una analisi *ad interim* per determinare se proseguire con gli studi 2 e 3. Considerato che nel primo RCT non sono stati raggiunti né l'esito primario né i secondari, i tre studi sono stati interrotti.

Risultati in termini di rischi (sicurezza)

Il profilo di sicurezza di UST, valutato alla 52° settimana nello PSUMMIT 1 ed alla 60° nello PSUMMIT 2, è risultato simile in entrambi i gruppi trattati con ustekinumab (45 mg e 90 mg) e con gruppo placebo (48,4%, 49,4% e 47,9%, rispettivamente), senza che l'aumento della durata di esposizione al farmaco determinasse un significativo incremento di EA.

Gli eventi avversi più comuni osservati sono stati nasofaringiti, infezioni delle alte vie respiratorie, cefalea, artralgie, nausea e diarrea.

La frequenza globale della sospensione del trattamento legata ad eventi avversi è risultata bassa (3,4%, 1,5% ed 1,5% nei gruppi placebo, ustekinumab 45 mg ed ustekinumab 90 mg, rispettivamente).

Inibitori della IL-23

Guselkumab (GUS)

I dati di efficacia e sicurezza valutati da EMA per l'approvazione di GUS nel trattamento dell'artrite psoriasica derivano da 2 RCT in doppio cieco di disegno molto simile: DISCOVER-1 (Deodhar A 2020) e DISCOVER-2 (Mease PJ_b 2020).

Lo studio DISCOVER-1 ha arruolato 381 pazienti con artrite attiva (con ≥3 TJC + ≥3 SJC + hsPCR ≥0.3 nonostante almeno 4 mesi di apremilast o almeno 3 mesi di csDMARDs e/o almeno 4 sett. di FANS). Tutti i pazienti presentavano una psoriasi cutanea definita dalla presenza di almeno una placca di diametro ≥ a 2 cm, o evidente onicopatia o una diagnosi documentata di interessamento cutaneo pregresso.

Il 31% dei pazienti (118/381) era stato trattato in passato con massimo 2 anti-TNFα e di questi il 37% (44 pazienti) non aveva risposto a questi farmaci.

Il disegno dello studio prevedeva:

- la randomizzazione (1:1:1) a 3 gruppi di trattamento:

Tabella 7. Principali risultati degli studi PSUMMIT 1 PSUMMIT 2 alla 24° settimana
(in grassetto i risultati statisticamente significativi)

		ACR ₂₀	ACR ₂₀ (anti-TNFα <i>naïve</i>)	ACR ₂₀ (anti-TNFα <i>exposed</i>)	ACR ₅₀	ACR ₇₀
PSUMMIT 1	Placebo	22,8 %	-	-	8.7 %	2.4 %
	UST 45 mg	42.4 %	-	-	24.9 %	12.2 %
	UST 90 mg	49.5 %	-	-	27.9 %	14.2%
PSUMMIT 2	Placebo	20.2 %	28.6 %	14.5%	6.7%	2,9 %
	UST 45 mg	43.7 %	53.5 %	36.7 %	17.5%	6.8 %
	UST 90 mg	43.8%	55.3 %	34.5 %	22.9 %	8.6%

- N= 128 pazienti GUS 100 mg sc ogni 4 settimane,
 - N= 126 pazienti GUS 100 mg sc alle sett 0 e 4, e poi ogni 8 settimane,
 - N= 127 pazienti a Placebo
- una stratificazione (si/no) per pregresso utilizzo di bDMARDs.

Lo studio DISCOVER-2 di uguale disegno, ha arruolato unicamente pazienti bDMARDs naïve e con una attività di malattia articolare definita da criteri leggermente più stringenti rispetto al DISCOVER 1 (TJC \geq 5 + SJC \geq 5 + hsPCR \geq 0.6). 739 pazienti sono stati randomizzati a tre gruppi di trattamento:

- N= 245 pazienti GUS 100 mg sc ogni 4 settimane,
- N= 248 pazienti GUS 100 mg sc alle settimane 0 e 4 e poi ogni 8 settimane
- N= 246 pazienti con Placebo.

In entrambi gli studi alla settimana 16 i pazienti che non avevano ottenuto un miglioramento di almeno il 5% della conta delle TJC e SJC, potevano associare FANS; prednisone (\leq 10 mg/die); csDMARD (MTX \leq 25 mg/sett, SSZ \leq 3 g/ \leq 20 mg/die, HCQ \leq 400 mg/die) o LEF (\leq 20 mg/die). DISCOVER-1 e DISCOVER-2 hanno avuto una durata di 24 settimane, alle quali sono seguite 26 settimane di trattamento in aperto e poi altre 6 settimane di follow up per valutare la sicurezza del farmaco.

L'esito primario valutato negli studi era la % pazienti con una risposta ACR₂₀ alla settimana 24; i principali esiti secondari erano: Δ HAQ-DI (alla sett. 24); ACR₅₀ (alla sett. 24); risposta cutanea IGA (alla sett. 24); ACR₂₀ (alla sett. 16); Δ DAS₂₈-PCR (alla sett. 24); ACR₇₀ (alla sett.24); ACR₅₀ (alla sett.16); Δ SF-36 sia nella sua componente fisica

(PCS) che mentale (MCS) (alla sett. 24); risoluzione dell'entesite (alla sett.24) ; Δ LEI (alla sett. 24); risoluzione dattilite (alla sett.24).

Risultati DISCOVER 1 e DISCOVER 2 (benefici)

I pazienti arruolati nei due studi registrativi presentavano caratteristiche cliniche simili al *baseline*: età media compresa fra 48 e 46 aa, durata di malattia di 6,5 e 5,5 aa, prevalenza di entesite 58% e 68%, prevalenza di dattilite 37% e 45%, il 65%-69% era in trattamento con csDMARD, nel DISCOVER-1 e DISCOVER-2, rispettivamente.

In entrambi gli studi alla 24° settimana sono stati raggiunti sia l'ACR₂₀ (esito primario) così come la maggioranza degli esiti secondari (più interessanti da un punto di vista clinico, (ACR_{50/70} e Δ DAS₂₈-PCR).

Da segnalare che nello studio DISCOVER-1 entrambe le posologie (GUS 100 mg sc ogni 4 ed ogni 8 settimane) hanno fallito l'obiettivo di remissione della dattilite alla 24° settimana, mentre solo la posologia più intensiva (ogni 4 settimane) è risultata efficace nel risolvere l'entesite. L'efficacia di GUS su tali manifestazioni è stata ottenuta solo aggregando i dati dei due studi, come riportato nel DISCOVER-2.

I risultati principali sono riportati nella *tabella 8*. L'analisi per sottogruppi di soggetti arruolati nel DISCOVER-1 ha mostrato che alla 24° settimana l'ACR₂₀ è stato raggiunto anche dai 114 pazienti precedentemente trattati con anti-TNF α ; nel 58% del gruppo che ha ricevuto GUS ogni 4 settimane, e nel 56% dei soggetti trattati con GUS ogni 8 settimane rispetto al solo 18% dei pazienti del gruppo placebo; la differenza ha raggiunto la significatività statistica.

Tabella 8. Principali risultati degli studi DISCOVER 1 E DISCOVER 2
(in grassetto i risultati statisticamente significativi)

	DISCOVER 1 (31% TNF α experienced)			DISCOVER-2 (TNF α naïve)		
	GUS 100 mg Q4W (128 pz)	GUS 100 mg Q8W (127 pz)	PBO (126 pz)	GUS 100 mg Q4W (245 pz)	GUS 100 Q8W (248 pz)	PBO (246 pz)
ACR₂₀ w24	76 (59%)	66 (52%)	28 (22%)	156 (64%)	159 (64%)	81 (33%)
% Δ vs PBO (95%CI)	37 (26-48)	30 (19-41)		31 (22-39)	31 (23-40)	
ACR₂₀ w16	77 (60%)	66 (52%)	32 (25%)	137 (56%)	137 (55%)	83 (34%)
% Δ vs PBO (95%CI)	35 (24-46)	27 (15-38)		22 (14-31)	22 (13-30)	
ACR₅₀ w24	46 (36%)	38 (30%)	11 (9%)	81 (33%)	78 (31%)	35 (14%)
% Δ vs PBO (95%CI)	27 (18-37)	21 (12-31)		19 (12-36)	17 (10-24)	
ACR₇₀ w24	26 (20%)	15 (12%)	7 (6%)	32 (13%)	46 (19%)	10 (4%)
% Δ vs PBO (95%CI)	15 (7-23)	6 (-0,3-13)		9 (4-14)	14 (9-20)	
risoluzione dattilite w24	24/38 (63%)	32/49 (65%)	27/55 (49%)	*101/159 (64%)	*95/160 (59%)	64/154 (42%)
% Δ vs PBO (95%CI)	13 (-7 - 34)	17 (-2 a 35)		*21 (10-32)	*18 (7- 29)	
risoluzione entesite w24	35/73 (48%)	29/72 (40%)	21/77 (27%)	*103/243 (45%)	*114/230 (50%)	75/255 (29%)
% Δ vs PBO (95%CI)	20 (5 - 35)	13 (-2 a 28)		*15 (6-23)	*20 (12-28)	

* dati aggregati DISCOVER-1 e DISCOVER-2

Tale risultato è stato documentato anche nel piccolo gruppo di 44 pazienti TNF-IR.

La valutazione dell'efficacia di GUS nei pazienti TNF-IR è stata poi consolidata dai risultati di un ulteriore RCT in doppio cieco di disegno simile agli studi DISCOVER (**Studio COSMOS**, Coates LC 2022_a).

Lo studio ha arruolato 285 pazienti con AP (criteri CASPAR) attiva (≥ 3 SJC; ≥ 3 TJC) con psoriasi (≥ 1 psoriasica di diametro ≥ 2 cm o onicopsoriasi o anamnesi documentata di psoriasi) che avevano fallito, per perdita di efficacia o intolleranza 1-2 anti-TNF α . I soggetti sono stati randomizzati (2:1) a GUS alle settimane 0, 4 e poi ogni 8 settimane (N=189) o a placebo (N=96) e stratificati per concomitante terapia con csDMARD (si/no) e numero di anti-TNF α utilizzati (1/2).

Alla settimana 16 i pazienti in placebo che non avevano mostrato una riduzione di almeno il 5% delle TJC e SJC hanno ricevuto GUS 100 mg sc alla settimana 16 e 20 e poi ogni 8 settimane, mentre i pazienti del gruppo GUS 100 mg hanno proseguito il trattamento attivo. Lo studio aveva una durata di 48 settimane ed era prevista una ulteriore valutazione sulla sicurezza alla 56°.

Anche questo studio ha valutato come esito primario alla 24° settimana l'ACR₂₀; i principali esiti secondari valutati in modo gerarchico erano: Δ HAQ-DI (alla sett. 24); ACR₅₀ (alla sett. 24); Δ SF-36 (alla sett. 24), PASI₁₀₀ nei pazienti con BSA $\geq 3\%$ ed IGA ≥ 2 all'arruolamento (alla sett. 24); ad essi erano aggiunti il mantenimento di ACR₂₀, ACR₅₀ ed ACR₇₀ alla settimana 48.

Dei pazienti arruolati il 91% dei pazienti aveva una età ≤ 65 anni e la durata media di malattia era 8,5 anni. Alla sett. 24 84/189 pazienti (44%) del gruppo GUS vs 19/96 (20%) del gruppo PBO avevano mostrato una risposta ACR₂₀ (Δ vs PBO 25% [IC95%: 14-35]).

Anche tutti gli esiti secondari sono stati raggiunti. Dei pazienti trattati con GUS 100 mg che alla 24 settimana avevano raggiunto una risposta ACR₂₀, ACR₅₀ ed ACR₇₀, alla 48° settimana la risposta è stata mantenuta da 70/84 (83%), 30/37 (81%) e 13/15 (87), rispettivamente.

Un commento a parte merita la valutazione dell'efficacia di GUS nelle manifestazioni assiali della AP. Nonostante negli studi registrativi fossero esclusi i pazienti con diagnosi di spondiloartrite assiale, circa il 20% dei pazienti arruolati nel DISCOVER-1 ed il 35% nel DISCOVER-2 presentavano sintomi spondilici quale elemento clinico prevalente, "a giudizio dello sperimentatore". In questa sottopopolazione una analisi "post-hoc" ha documentato un miglioramento del BASDAI statisticamente significativo rispetto al placebo per entrambe le posologie di GUS nello studio DISCOVER-2 e solo per il regime ogni 8 settimane nello studio DISCOVER-1.

Questi dati, a giudizio del CHMP sembrano supportare l'ipotesi di un'efficacia di GUS nei pazienti con manifestazioni assiali della AP (EPAR EMA 2020).

Risultati in termini di rischi (sicurezza)

Dagli studi registrativi non è emerso nessun nuovo segnale di sicurezza e GUS ha mostrato un profilo di rischio analogo a quello osservato nel trattamento della psoriasi a placche. Raggruppando i dati dei 2 studi registrativi la frequenza degli EA è risultata essere comparabile fra GUS ogni 4 sett., GUS ogni 8 sett. e placebo (48,5%, 48,8% e 43,7%, rispettivamente) così come quella degli EA gravi (1,9%, 2,1% e 3,2%, rispettivamente). Gli eventi più frequentemente riportati sono stati un modesto e transitorio aumento delle transaminasi (ALT > AST), con minor frequenza le infezioni non serie, un calo della conta dei neutrofili e delle piastrine. La prevalenza della produzione di anticorpi anti GUS è risultata essere bassa (15 pz, 2%) ed in un solo caso gli anticorpi sono risultati essere neutralizzanti.

Risankizumab (RIS)

I dati di efficacia e sicurezza valutati da EMA per l'approvazione di RIS nel trattamento dell'artrite psoriasica derivano da 2 RCT di fase 3 in doppio cieco di disegno molto simile: KEEPSAKE 1 (Kristensen LE 2022) e KEEPSAKE 2 (Östör A 2022). I criteri di arruolamento erano: età > 18 anni, diagnosi di AP (secondo i criteri CASPAR) attiva (sintomi presenti da almeno 6 mesi con almeno 5 articolazioni dolenti e 5 articolazioni tumefatte, almeno 1 articolazione con erosione e la presenza di almeno una placca psoriasica o onicopatia). In entrambi gli studi al baseline era consentito associare al massimo 2 csDMARDs ed i pazienti dovevano essere non responsivi (o avere controindicazioni o avere mostrato intolleranza) ad almeno 1 csDMARD; nello studio KEEPSAKE 2 i pazienti potevano essere stati non responsivi o intolleranti ad un csDMARD.

Il disegno di entrambi studi prevedeva un periodo di screening di 8 settimane al termine del quale i pazienti venivano randomizzati (1:1) a RIS 150 mg alle settimane 0, 4, 16 e successivamente ogni 12 settimane oppure a Placebo.

Nello studio KEEPSAKE 1 sono stati arruolati 984 pazienti randomizzati in due gruppi: RIS 150 mg (n=483) e Placebo (n=481) e stratificati per estensione dell'area di psoriasi (BSA $\geq 3\%$ / $< 3\%$); dattilite (si/no); entesite (si/no); co-terapia con csDMARD (0/ ≥ 1).

Nel KEEPSAKE 2 sono stati arruolati 444 pazienti randomizzati a a RIS 150 mg (n=224) e Placebo (n=220). La stratificazione dei pazienti prevista dallo studio era per estensione dell'area di psoriasi (BSA $\geq 3\%$ oppure $< 3\%$ BSA), co-terapia con csDMARD (0/ ≥ 1), numero di precedenti csDMARDs (0/ ≥ 1) utilizzati.

I pazienti che non avevano mostrato un miglioramento di almeno il 20% nel numero delle articolazioni tumefatte e/o dolenti ad entrambe le valutazioni della settimana 12 e 16 potevano potenziare o modificare la terapia di associazione in corso.

Il programma KEEPSAKE prevedeva una fase in cieco di 24 settimane seguite da 184 settimane di trattamento in aperto con visite programmate

ogni 12 settimane, poi altre 20 settimane di FU.

L'esito primario valutato negli studi era la % pazienti con una risposta ACR₂₀ alla settimana 24. Come esiti secondari (principali) sono stati valutati in ordine gerarchico: ΔHAQ-DI e ΔPASI₉₀ (alla sett 24) ΔACR₂₀ (sett 16), MDA. Inoltre era stata pre-specificata un'analisi dei dati aggregati dei due studi rispetto alla risoluzione della dattilite e della entesite (pazienti non stratificati alla randomizzazione per questi item nel KEEPSAKE 2).

Risultati KEEPSAKE 1 e KEEPSAKE 2 (benefici)

Le caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati nei due studi erano simili: età media compresa fra 51 e 52 aa, durata di malattia tra 7,1 ed 8,2 anni, prevalenza di entesite tra 60% e 72% e prevalenza di dattilite tra 17% ed il 31%.

Al baseline il 76% dei pazienti nello studio KEEPSAKE 1 e il 61% nel KEEPSAKE 2 assumeva csDMARDs mentre nel KEEPSAKE 2 il 46,5% dei pazienti in precedenza aveva utilizzato un bDMARDs, principalmente anti-TNFα (45,8%).

In entrambi gli studi RIS 150 mg ha dimostrato di essere più efficace del placebo nel raggiungere l'ACR₂₀ (esito primario).

Nello specifico alla 24° settimana ACR₂₀ è stato ottenuto nel 57% dei pazienti trattati con RIS 150 mg e nel 34% dei pazienti del gruppo placebo, nel KEEPSAKE 1 e nel 51% dei pazienti del gruppo RIS 150 mg rispetto al 27% di quelli in placebo, nel KEEPSAKE 2. La differenza con il placebo ha raggiunto la significatività statistica (vedi tabella 9).

Per quanto riguarda gli esiti secondari, peraltro tutti raggiunti, si possono fare alcune osservazioni:

- la differenza del decremento di HAQ-DI dei pazienti trattati è risultata inferiore a quella che è ritenuta essere la minima differenza clinicamente rilevante per questo parametro che è -0,35 (Mease PJ 2011);
- in entrambi gli studi la MDA, obiettivo clinico della strategia *treat to target*, è stata raggiunta solo da una bassa percentuale di pazienti (25 e 26% dei gruppi RIS 150 mg vs 10% e 11% di quelli in placebo);
- nello studio KEEPSAKE1, la cui randomizzazione prevedeva la stratificazione dei pazienti in base alla presenza o assenza di dattilite, il 67% dei pazienti trattati con RIS ha mostrato la sua risoluzione rispetto al 54% di quelli in

Tabella 9. Principali risultati degli studi KEEPSAGE 1 e KEEPSAKE 2
(in grassetto i risultati statisticamente significativi)

	KEEPSAKE 1 (TNF-i naïve)		KEEPSAKE 2 (46,5% TNF-i experienced)	
	RIS 150 mg (483 pz)	PBO (481 pz)	RIS 150 mg (224 pz)	PBO (219 pz)
ACR₂₀ w24	277 (57%)	161 (34%)	115 (51%)	58 (27%)
Δ vs PBO (95%CI)	24 (18% - 30%)		24 (16 - 33)	
HAQ-DI (w24)	-0,31 (-0,36 -0,27)	-0,11 (-0,16 -0,06)	-0,22 (-0,28 -0,15)	-0,05 (-0,12 0,02)
Δ vs PBO (95%CI)	-0,20 (-0,24 -0,14)		-0,16 (-0,26 -0,07)	
PASI ₉₀ w24	143 (52%)	27 (10%)	68 (55%)	12 (10%)
Δ vs PBO (95%CI)	42% (36% - 49%)		45% (35% - 55%)	
ACR ₂₀ w16	272 (56%)	161 (33%)	108 (48%)	55 (25%)
Δ vs PBO (95%CI)	23% (17%-29%)		23% (14%-31%)	
MDA (w24)	121 (25%)	49 (10%)	57 (26%)	25 (11%)
Δ vs PBO (95%CI)	15% (10% - 19%)		14% (7% - 21%)	
risol. entesite w24	152/297 (51%)	108/290 (37%)	63/147 (43%)*	48/158 (30%)*
Δ vs PBO (95%CI)	14% (6% - 22%)		14% (4% - 24%)	
risol. dattilite w24	99/148 (67%)	80/147 (54%)	29/40 (72%)*	24/57 (42%)*
Δ vs PBO (95%CI)	12% (1% - 23%)		39% (23% - 55%)	
risol. entesite w24	RIS 215/444 (48%)		PBO 156/448 (35%)	
Δ vs PBO (95%CI)	14% (8% - 20%)			
risol. dattilite w24	RIS 128/188 (68%)		PBO 104/204 (51%)	
Δ vs PBO (95%CI)	17% (8% - 26%)			

*randomizzazione non stratificata

placebo con una differenza fra i gruppi pari al 12% con un ampio intervallo di confidenza (1% - 23%). Tale differenza sembra rafforzarsi (39%) a favore di RIS quando i dati vengono analizzati aggregando i pazienti dei due studi (pazienti non stratificati alla randomizzazione per questo item nel KEEPsAKE 2);

- nello studio KEEPsAKE 2 dei 206 pazienti (46%) precedentemente trattati con bDMARDs, 203 avevano assunto un anti-TNF e di questi solo 174 erano risultati bDMARD non responsivi o intolleranti.

Risultati in termini di rischi (sicurezza)

Per quanto riguarda la sicurezza, negli studi registrati RIS ha mostrato un profilo di rischio analogo a quello osservato nel trattamento della psoriasi a placche. In particolare, il gruppo trattato ha mostrato una modesta maggior incidenza di incremento di ALT (2,3% vs 1,7%), AST (1,8% vs 1,3%) ed ipertensione (2,7% vs 2,1%).

Anche la valutazione degli eventi avversi negli studi a lungo termine non ha mostrato alcuna novità rispetto a quanto segnalato per la psoriasi a placche e cioè: infezioni delle alte vie respiratorie (molto comune), cefalea (comune), artralgie e affaticamento (comune).

Quesito 7

Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs?

Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il GdL è concorde nel definire il posto in terapia per le seguenti classi di farmaci:**

Inibitore della fosfodiesterasi 4

Apremilast in pazienti adulti con malattia attiva che presentino controindicazioni assolute oppure abbiano fallito* almeno due DMARDs convenzionali (1 csDMARDs in presenza di fattori prognostici negativi in caso di artrite periferica) e nei quali l'uso dei farmaci biologici (anti-TNF alfa, anti IL-17, anti IL-12/23) sia considerato non appropriato, controindicato o non tollerato.

Rispetto agli scenari di dattilite ed entesite, il GdL ritiene che le attuali prove di efficacia non possano essere considerate conclusive. **Rispetto alle forme con interessamento assiale il GdL concorda di esprimere una raccomandazione negativa** rispetto all'uso di apremilast.

Apremilast non è rimborsato quando precedenti trattamenti con farmaci biologici sono stati sospesi per inefficacia clinica. Ne consegue che apremilast non è attualmente da considerare come farmaco di salvataggio.

Inibitori delle JANUS kinasi (JAKi)

Fra i **JAKi (tofacitinib e upadacitinib)** disponibili per questa indicazione, in assenza di confronti diretti, non è attualmente possibile stabilire la superiorità dell'uno rispetto all'altro, nei pazienti che hanno fallito un csDMARD.

In particolare sono attualmente rimborsati, come da scheda di prescrizione AIFA:

- **tofacitinib**, in associazione con MTX in pazienti con malattia a prevalente impegno periferico e con poliartrite o mono/oligo-artrite;
- **upadacitinib** in monoterapia o in associazione a MTX.

La decisione di iniziare un trattamento con un farmaco di questa classe non può prescindere da un'attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli *alert* di EMA, recepiti da AIFA, condividendo la scelta con il paziente dopo un'accurata informazione.

Tali farmaci dovranno essere utilizzati solo al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate (csDMARDs, anti-TNFa, IL inibitori e apremilast) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore, **nei pazienti adulti che presentano i fattori di rischio pubblicati da EMA e cioè:**

- età ≥ 65 aa;
- rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari maggiori (come infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni.

Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti questi pazienti si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

In assenza dei fattori di rischio sopra riportati, tofacitinib e upadacitinib potranno essere prescritti nei pazienti adulti, a seguito di una risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARDs ed al fallimento* di almeno 1 anti-TNFa.

Il GdL per una migliore definizione dei fattori di rischio individuati da EMA concorda di fare riferimento alle specificazioni pubblicate da EULAR nell'aggiornamento del 2022 delle raccomandazioni sul trattamento dell'AR (*vedi testo a pag. 46*).

Avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci, anche **nell'ambito di questa classe**, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il **miglior rapporto costo-opportunità**.

* il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

Inibitore della fosfodiesterasi-4

Apremilast (APR) è un inibitore a basso peso molecolare delle fosfodiesterasi 4 (PDE4). L'inibizione di questo enzima determina un incremento di cAMP con riduzione della produzione di citochine pro-infiammatorie (TNF alfa, IL-23, IL-17 ed altre) coinvolte nell'artrite psoriasica e nella psoriasi ed aumento di IL antinfiammatorie (tra le quali la IL-10).

È disponibile in capsule da 10 mg e 30 mg e lo schema posologico raccomandato prevede una fase di titolazione a partire da 10 mg al giorno fino al raggiungimento della dose ottimale (30 mg ogni 12 ore) al sesto giorno.

In tabella 15 sono riportati i farmaci e le loro indicazioni terapeutiche registrate e rimborsate.

L'efficacia e sicurezza di APR nel trattamento dell'artrite psoriasica sono state valutate da EMA utilizzando i dati di 4 RCT di fase III. In 3 di questi PALACE 1 (Kavanaugh A 2014), PALACE 2 (Cutolo R 2016) e PALACE 3 (Edwards CJ 2016), APR è stato confrontato con placebo e somministrato sia in monoterapia che in associazione con altri csDMARDs, in pazienti già trattati con cDMARDs o bDMARDs (i paz in fallimento terapeutico a biologici non potevano superare il 10%); nel quarto studio PALACE 4 (Wells AF 2018) APR in monoterapia è stato valutato rispetto a placebo in pazienti *naïve* a qualsiasi trattamento.

I criteri di arruolamento dei pazienti, comuni a tutti gli studi erano: età > 18 anni con diagnosi di AP (secondo i criteri CASPAR) da almeno 6 mesi (> 3 mesi per il PALACE 4), malattia attiva (≥ 3 articolazioni dolenti; ≥ 3 articolazioni tumefatte) nonostante un trattamento di almeno 4 mesi, a dose stabile da almeno 4 settimane con MTX ≤25 mg/sett o LEF ≤20 mg/die o SSZ ≤2 g/die da soli o in associazione a SSZ; nello studio PALACE 4 i pazienti dovevano essere csDMARDs e bDMARDs *naïve*. Venivano esclusi i pazienti che avevano fallito più di 3 fra csDMARDs e bDMARDs e più di 1 anti-TNFα.

Nello studio PALACE 3 era richiesta anche la presenza di almeno una lesione cutanea psoriasica ≥ 2 cm.

Il disegno dei 4 RCT era identico: i pazienti sono stati randomizzati (1:1:1) a tre gruppi di trattamento: placebo, APR 20 mg ed APR 30 mg BID. Alla settimana 16 i pazienti in placebo che non avevano ottenuto un miglioramento di almeno il 20% dell'ACR sono stati randomizzati in cieco (1:1) ad APR 20 mg e 30 mg BID (*Early Escape*). Alla settimana 24 i pazienti rimasti in placebo sono stati randomizzati in cieco (1:1) ad APR con lo stesso schema posologico. Il trattamento è stato mantenuto in cieco per 52 settimane per poi proseguire in aperto per altri 4 anni.

L'esito primario per tutti gli studi era il raggiungimento alla 16° settimana di ACR₂₀ modificato (ACR₂₀ + il decremento ≥ 20% di almeno tre fra: HAQ, valutazione della attività di malattia da parte del paziente, valutazione della attività di malattia da parte del medico, valutazione del dolore, PCR).

Fra gli esiti secondari principale erano valutate: la variazione dell'HAQ e ACR₅₀, ACR₇₀ e BASDAI alla 16° sett e di ACR₂₀, ACR₅₀, ACR₇₀, MASES, *Dactylitis Severity Score* e PASI₇₅ alla 24° e 52° sett.

Risultati in termini di benefici (efficacia)

I risultati di efficacia di APR negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 (riportati in tabella 11) sono stati valutati cumulativamente da EMA (OTEZLA EMA Assessment Report 2014).

Le caratteristiche cliniche principali della popolazione arruolata nei tre RCT (N= 1.493 paz) erano: 926 paz (62,0%) avevano una poliartrite simmetrica, 548 (37%) anche una componente assiale, 401 (26,9%) una oligoartrite asimmetrica, 90 (6,2%) una localizzazione esclusiva alle interfalangee distali, 40 (2,7%) una artrite mutilante, 32 (2,1%) un quadro prevalentemente spondilite; 936 (63%) un'entesite, 633 (42%) una dattilite e 1.486 (99,5%) psoriasi cutanea (PASI medio da 7,5 a 10).

APR è stato utilizzato in monoterapia in 520 pazienti (34,8%), in associazione a dosi stabili di MTX in 814 (54,5%), di SSZ in 134 (9,0%) e di LEF in 110 (7,4%). Il trattamento concomitante con bDMARDs, inclusi gli anti-TNF, non era consentito. In precedenza il 76,4% dei pazienti era stato trattato solo con csDMARDs, il 22,4% con bDMARDs e di questi pazienti il 7,8% non aveva risposto al biologico.

L'obiettivo primario (ACR₂₀ alla 16° settimana) è stato raggiunto nei tre studi in media dal 32,0% e 37,0% dei pazienti trattati rispettivamente con APR 20 mg e 30 mg BID e dal 18,8% di quelli con placebo. Analoghi risultati (28,0%, 30,7% e 15,9%, rispettivamente) sono stati ottenuti anche nello studio PALACE 4; in questo studio tutti i pazienti erano csDMARDs e bDMARDs *naïve* ed APR era somministrato in monoterapia.

Stratificando i pazienti per pregresso utilizzo di farmaci di fondo, entrambe le posologie di APR si sono dimostrate più efficaci del placebo nel raggiungere l'obiettivo primario, indipendentemente dal numero e dal tipo di molecole utilizzate (csDMARDs o bDMARD).

Non tutti gli obiettivi secondari sono stati raggiunti, in particolare quelli considerati clinicamente più robusti (quali ACR₅₀ ed ACR₇₀), e quelli su elementi clinici rilevanti quali la funzione fisica (valutata tramite HAQ), miglioramento della dattilite, della entesite e della componente assiale. Infatti per quanto riguarda ACR₅₀ un differenza statisticamente significativa vs placebo con APR 30 mg BID è stata raggiunta alla 16° settimana solo nello studio PALACE 1 (16% vs 6%), alla 24° settimana solo nel PALACE 1 (19% vs 4%) e PALACE 3 (16% vs 8%), mentre per ACR₇₀ solo nel PALACE 1 e solo alla 24° settimana (10% vs 1%). La riduzione del punteggio del questionario HAQ -DI alla 16° settimana è risultata statisticamente significativa per APR 30 mg BID vs placebo in tutti i tre RCT principali, ma di entità modesta (-0,127 nel PALACE 1; -0,140 nel PALACE 2; -0,159 nel PALACE 3) e inferiore a -0,35, minima riduzione di HAQ considerata come clinicamente rilevante (Mease PJ 2011).

Tabella 10. Principali risultati degli studi PALACE (in grassetto i risultati statisticamente significativi)

	PALACE 1			PALACE 2			PALACE 3			PALACE 4		
	PBO (N=168)	APR 20 mg BID (N=168)	APR 30 mg BID (N=168)	PBO (N=159)	APR 20 mg BID (N=163)	APR 30 mg BID (N=162)	PBO (N=169)	APR 20 mg BID (N=169)	APR 30 mg BID (N=169)	PBO (N=176)	APR 20 mg BID (N=175)	APR 30 mg BID (N=176)
ACR₂₀	19,0%	30,4%	38,1%	18,9%	37,4%	32,1%	18,3%	28,4%	40,7%	15,9%	28,0%	30,7%
sett 16°	(32/168)	(51/168)	(64/168)	(30/159)	(61/163)	(52/162)	(31/169)	(48/169)	(68/167)	(28/176)	(49/175)	(54/176)
Analisi pooled												
ACR₂₀ sett 16°	PBO 18,8% (93/496)											
	APR 20 mg X 2 32,0% (160/500)											
	APR 30 mg X 2 37,0% (184/497)											
ACR₂₀ sett 24°	PBO 14,7% (73/496)											
	APR 20 mg X 2 38,0% (190/500)											
	APR 30 mg X 2 39,4% (196/497)											
ACR₂₀ sett 52°				APR 20 mg X 2 40,8% (204/500)						40,0%		46,0%
				APR 30 mg X 2 42,1% (209/497)						(70/175)		(81/176)
ACR₅₀ sett 16°				APR 20 mg X 2 14,2% (71/500)						4,5%	11,4%	11,4%
				APR 30 mg X 2 13,9% (69/497)						(8/176)	(20/175)	(20/176)
ACR₅₀ sett 24°				APR 20 mg X 2 16,0% (80/500)								
				APR 30 mg X 2 18,7% (93/497)								
ACR₅₀ sett 52°				APR 20 mg X 2 18,2% (91/500)						20,0%	25,0%	
				APR 30 mg X 2 18,1% (90/497)						(35/175)	(44/176)	
ACR₇₀ sett 16°				APR 20 mg X 2 4,8% (24/500)						1,1%	4,0%	4,0%
				APR 30 mg X 2 3,0% (15/497)						(2/176)	(7/175)	(7/176)
ACR₇₀ sett 24°				APR 20 mg X 2 5,4% (27/500)								
				APR 30 mg X 2 6,6% (33/497)								
ACR₇₀ sett 52°				APR 20 mg X 2 8,2% (41/500)						9,7%	14,3%	
				APR 30 mg X 2 7,6% (38/497)						(17/175)	(25/175)	

L'indice di attività della dattilite si riduce significativamente con APR 30 mg BID esclusivamente nello studio PALACE 3 alla 16° settimana.

Analogamente il punteggio di attività dell'entesite si riduce significativamente con APR 30 mg BID solo nello studio PALACE 1 alla 24° settimana.

Infine il BASDAI, che valuta l'attività della componente assiale della malattia, si riduce significativamente nei pazienti trattati con APR 30 mg BID sia alla 16° (-0,57) che alla 24° settimana (-0,85), ma l'entità di tale diminuzione è largamente lontana da -2,0 punti, ritenuti essere la minima risposta clinicamente rilevante.

In una analisi post-hoc dei dati ottenuti solo dai pazienti che presentavano dattilite ed entesite all'arruolamento (studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3), APR 30 mg BID risulta significativamente più efficace del placebo alla 24° settimana nei pazienti con dattilite (-1,8 punti vs -1,3 punti del LEI) ed entesite (-1,3 vs -0,9 del MASES index) (Gladman DD 2018).

In tabella 10 sono riportati i principali risultati degli studi PALACE.

Nel 2018 è stato pubblicato un ulteriore RCT (studio ACTIVE) di confronto con placebo, in pazienti bDMARDs naïve (Nash P 2018). Sono stati arruolati 219 pazienti di età ≥ 18 aa, con diagnosi di artrite psoriasica (secondo i criteri

CASPAR) attiva (≥ 3 SJC + ≥ 3 TJC + PCR ≥ 0,2 mg/dL) da almeno 3 mesi e bDMARDs naïve. Non era richiesto un periodo di wash-out da eventuali csDMARDs (tranne che per CSA - 4 sett e LEF - 12 sett) che dovevano essere sospesi almeno il giorno prima della visita *baseline*. Era consentito l'uso di corticosteroide ma solo a dose stabile tra la sett 0 e 24. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere APR 30 mg BID o placebo, per 24 settimane.

Alla settimana 16 i pazienti del gruppo placebo che non avevano presentato un miglioramento di almeno il 10% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte passava, in cieco, ad APR 30 mg x 2/die e dalla 24° settimana anche i restanti pazienti in placebo passavano ad APR fino alla settimana 52. Successivamente lo studio proseguiva in aperto.

L'esito primario valutato alla 16° settimana era ACR₂₀; fra gli esiti secondari principali sono stati valutati: ΔGEI-score (range da 0 a 6) per i pazienti con entesite, Δ durata e gravità della rigidità mattutina, ΔHAQ-DI.

Risultati studio ACTIVE (benefici)

ACR₂₀ (esito primario) è stato raggiunto in un numero maggiore di pazienti trattati con APR 30 mg BID (38,2%) rispetto al placebo (20,2%) e la differenza fra i gruppi ha raggiunto la significatività statistica.

Nei pazienti con entesite (n=56 APR e n=51 Placebo) è stata osservata un Δ statisticamente significativa del punteggio GEI dal baseline (-0,4 per il Placebo lo score di partenza medio di 2,4 e -1,5 per APR partendo da uno score medio di 2,6). Tali risultati, così come un miglioramento della durata e gravità della rigidità mattutina si sono mantenuti fino alla 52 settimana dello studio.

Risultati in termine di sicurezza (rischi)

I dati sulla sicurezza valutati da EMA, sono riconducibili a 4.000 pazienti trattati con APR per psoriasi ed artrite psoriasica. Gli eventi avversi rilevati più frequentemente riguardano l'apparato gastroenterico, in particolare diarrea (15,7%) e nausea (13,9%). Solo nello 0,3% dei casi tale effetti sono stati giudicati gravi. Solitamente si manifestano entro le prime 2 settimane di terapia e si risolvono spontaneamente entro la 4° settimana. Diarrea e nausea sono anche risultati essere gli eventi avversi più frequentemente responsabili della sospensione del trattamento entro la 16° settimana, rispettivamente nell'1,7% ed 1,5%. Altri eventi avversi riportati più di frequente sono le infezioni del tratto respiratorio alto (8,4%), il mal di testa (7,9%) e la cefalea (7,2%). La maggior parte degli EA sono stati giudicati clinicamente lievi/moderati.

Nei trials clinici l'incidenza delle infezioni gravi (comprese quelle opportunistiche) è risultata comparabile nei pazienti trattati con APR e placebo.

Negli studi non era richiesto lo screening per TB latente e 20 pazienti (1%, distribuiti omogeneamente nei gruppi - 1% placebo, 0,7% APR 20 mg BID ed 1,2% APR 30 mg BID) avevano un'anamnesi positiva per TB latente o polmonare o disseminata. Inoltre, altri 12 pazienti risultavano positivi al test cutaneo con PPD. Durante tutta l'osservazione non si sono verificati casi di riattivazione tubercolare.

In totale, il 14,3% dei pazienti trattati con APR ha mostrato un calo ponderale compreso tra il 5%-10%, ed il 5,7% superiore al 10%. Per la maggior parte tale riduzione di peso si è verificata dopo la 16° settimana.

Di seguito si riportano le raccomandazioni delle principali LG sul posto in terapia di apremilast.

Commento agli studi.

Sulla base dei risultati descritti, APR 30 mg BID:

- è risultato superiore al placebo nel raggiungere ACR₂₀ alla 16° settimana, in monoterapia o in associazione con csDMARDs; il range di risposta varia tra il 32% al 41%, con una differenza vs placebo (dati aggregati) del 18%;
- mantiene la risposta clinica (ACR₂₀) fino alla 52° sett;
- negli studi registrativi raramente ha raggiunto ACR₅₀ ed ACR₇₀, considerato che in due lavori su tre alla 16° e 24° settimana (in tre/tre alla 52° settimana) non è risultato superiore al placebo;
- è risultato superiore al placebo nel ridurre lo score BASDAI nei pazienti con interessamento anche assiale, ma la sua entità è minima e clinicamente non rilevante (< ad 1 punto)

- presenta dati di efficacia su dattilite ed entesite modesti e non coerenti fra gli studi.

Le principali linee-guida nazionali e internazionali raccomandano apremilast nei seguenti ambiti.

• SIR 2017:

- nelle forme oligo/poliarticolari limitatamente alla malattia non erosiva, al fallimento della terapia convenzionale al pari dei bDMARDs;
- nell'entesite e dattilite al fallimento della terapia convenzionale alla pari dei bDMARDs

- **ACR/NPF 2018** in tutti gli scenari della AP attiva come prima linea di trattamento, in alternativa all'anti-TNF alfa, limitatamente alle forme ad attività lieve, quando il paziente preferisce una terapia orale, in presenza di controindicazioni all'anti-TNF alfa.

- **FSR 2018** nell' AP ad attività lieve (forma poliarticolare e/o entesite), nonostante un trattamento con csDMARDs e controindicazione ai biologici;

- **EULAR 2019:** nelle forme oligo/poliarticolari, entesite e dattilite, limitatamente alla malattia di grado lieve al fallimento di almeno un csDMARD, quando bDMARDs e JAK inibitori non sono appropriati*;

• GRAPPA 2021:

- nelle forme oligo/poliarticolari, al pari di bDMARDs e JAKi come prima linea di trattamento in paz *naïve* ai csDMARDs oppure come linea successiva ai csDMARDs
- nell'entesite e dattilite, al pari di bDMARDs e JAKi come prima linea di trattamento in paz *naïve* a MTX o bDMARDs oppure come linea successiva.

• BSR 2022:

- nelle forme periferiche viene segnalato che, pur avendo l'indicazione nei pazienti con risposta inadeguata o intolleranza a csDMARD al pari degli altri bDMARDs e dei JAKi, al momento della scelta andrebbero preferiti nell'ordine: anti-TNF α e considerata la presenza di studi di confronto diretto (non inferiorità) gli inibitori della IL-23 ed UPA, successivamente gli inibitori dell'IL-12/23 ed IL-23 ed infine APR e ABA (quest'ultimo in Italia non rimborsato SSN).
- nei pazienti con entesite e dattilite non responsivi o non tolleranti a csDMARDs, al pari di bDMARDs e JAKi, pur segnalando che per APR l'efficacia in tali ambiti si ottiene solo aggregando in dati degli studi PALACE1, PALACE2 e PALACE3.

Nessuna LG raccomanda apremilast per il trattamento delle forme spondilitiche.

* Secondo EULAR alla inappropriata clinica, in linea con il principio di una scelta terapeutica condivisa con il paziente, va aggiunta la non aderenza alla terapia iniettiva o una forte preferenza della terapia orale

Sulla base di quanto sopra descritto, **il GdL con-**
corda nel riservare APR 30 mg BID a pazienti adulti con artrite psoriasica attiva (almeno 3 articolazioni dolenti e 3 articolazioni tumefatte) che presentano controindicazioni assolute oppure

abbiano fallito* almeno due csDMARDs (1 csDMARD solo in presenza di fattori prognostici negativi ed artrite periferica) e nei quali l'uso dei farmaci biologici (anti-TNF alfa, anti IL-17, anti IL-12/23) sia non appropriato, controindicato o non tollerato.

Rispetto agli scenari di dattilite ed entesite, il GdL ritiene che le attuali prove di efficacia non possano essere considerate conclusive.

Rispetto alle forme con spondiloartrite il GdL concorda di esprimere una raccomandazione negativa.

* il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o di fattori che controindicano il trattamento.

Farmaci inibitori della Janus kinasi (tsDMARDs)

Si tratta di farmaci immunosoppressori di sintesi che inibiscono in modo selettivo e reversibile gli enzimi Janus Kinasi (JAK). Queste tirosinchinasi trasducono i segnali intracellulari dai recettori sulla superficie cellulare per una serie di citochine e di fattori di crescita coinvolti nella ematopoiesi, nell'infiammazione e nella funzione immunitaria. Fra le quattro Janus Kinasi principali (JAK1, JAK2, JAK3 e TYK2) la JAK1 sembra legata in modo elettivo alla trasduzione del messaggio infiammatorio mentre le JAK 2 e JAK 3 hanno un ruolo legato alla modulazione di processi fisiologici essenziali, (es: dimero JAK2/JAK2 che risponde allo stimolo di eritropoietina e trombopoietina e JAK3 è coinvolta nella proliferazione e maturazione delle cellule NK). I farmaci inibitori degli enzimi JAK attualmente disponibili per il trattamento dell'AP sono tofacitinib e upadacitinib (vedi tabella 15).

Tofacitinib (TOFA)

E' un inibitore delle Janus Kinasi, in particolare in ordine decrescente JAK3, JAK1, JAK2 e in misura minore TYK2.

Gli studi valutati da EMA per la registrazione europea di TOFA per il trattamento della AP sono:

- **PsA-I OPAL BROADEN** - RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, che ha valutato l'efficacia e sicurezza di due differenti schemi posologici di tofacitinib oppure adalimumab in soggetti con AP attiva non responders ad un precedente trattamento con csDMARDs. (Mease PJ_b 2017);
- **PsA-II OPAL BEYOND**- RCT multicentrico, in doppio cieco, controllato verso placebo che ha valutato efficacia e sicurezza di due differenti schemi posologici di TOFA in soggetti con AP attiva e risposta inadeguata ad almeno un inibitore del TNF α (Gladman DD 2017).

PsA-I OPAL BROADEN

422 pazienti con AP (diagnosticata da almeno 6 mesi con i criteri CASPAR ed attuale malattia cutanea) attiva (≥ 3 articolazioni dolenti ed almeno 3 tumefatte) non responsivi ad almeno un csDMARD ed anti-TNF *naïve*, sono stati randomizzati in doppio cieco "double dummy" a 5 bracci di trattamento TOFA 5 mg BID (N=107) o 10 mg BID (N= 104) per via orale o ADA 40 mg per via SC ogni 2 settimane (N=106) vs due bracci placebo (N=52 ; N= 53). In accordo con i criteri di inclusione dello studio tutti i pazienti potevano continuare ad assumere la terapia con farmaci di fondo (MTX, LEF, SSZ) a dosi stabili.

Tabella 11. Principali risultati dello studio PsA-I OPAL BROADEN
(in grassetto i risultati statisticamente significativi)

Esiti	settimana 12				settimana 52				
	PBO (N=105)	TOFA 5mg BID (N=107)	TOFA 10mg BID (N=104)	ADA 40 mg (N=106)	PBO vs TOFA 5mg BID (N=52)	PBO vs TOFA 10mg BID (N=53)	TOFA 5mg BID (N=107)	TOFA 10mg BID (N=104)	ADA Q2W 40mg
ACR₂₀	35 (33%)	54 (50%)	63 (61%)	55 (52%)	35 (67%)	31 (58%)	73 (68%)	73 (70%)	64 (60%)
ΔHAQ-DI	-0,18	-0,35	-0,40	-0,38	-0,41	-0,46	-0,54	-0,51	-0,45
Esiti secondari valutati in modo gerarchico									
PASI₇₅	15%	43%	44%	39%	36%	52%	56%	67%	56%
ΔLEI	-0,4	-0,8	-1,5	-1,1	-1,4	-1,9	-1,7	-1,6	-1,6
ΔDSS	-2,0	-3,5	-5,5	-4,0	-6,7%	-7,7%	-7,4%	-7,5%	-6,1%
ΔSF-36	2,1	5,2	5,2	5,2	6,5	4,8	7,7	7,1	6,8
ΔFACIT-F	3,3	7,0	6,0	6,0	5,7	7,6	8,5	8,4	6,9
Altri esiti secondari									
ACR₅₀	10%	28%	40%	33%	40%	36%	45%	48%	41%
ACR₇₀	5%	17%	14%	19%	23%	23%	23%	31%	29%
no prog Rx	-	-	-	-	96%	91%	96%	95%	98%
MDI	7%	26%	26%	25%	31%	34%	37%	43%	40%

Gli esiti co-primari ACR₂₀ e la Δ HAQ-DI (*Health Assessment Quality-Disability Index*) sono stati valutati verso placebo alla 12^o settimana e successivamente lo studio proseguiva con la randomizzazione in cieco (1:1) dei pazienti in placebo a TOFA 5 mg BID o 10 mg BID per le rimanenti 52 settimane di durata dello studio.

Come esiti secondari sono stati misurati alla 12^o e 52^o settimana: ACR₅₀, ACR₇₀, PASI₇₅, Δ LEI (*Leeds Enthesitis Index*), Δ DSS (*Dactylitis Severity Score*), Δ SF-36 nella sua dimensione funzioni fisiche, Δ FACIT-F, non progressione radiografica (questa solo al 12^o mese), ed MDI (*Minimal Disease Activity*).

Risultati in termini di efficacia (benefici)

All'arruolamento l'età media dei paz era compresa fra 46,9 e 49,4 aa e la durata di AP compresa tra 5,3 ed i 7,3 aa. Tutti i pazienti erano in trattamento con csDMARD e dal 75% all'88% dei pazienti assumeva MTX (ad una posologia media tra 15,5 e 16,8 mg/sett).

Alla 12^o settimana entrambi gli esiti primari sono stati raggiunti da TOFA con entrambi gli schemi posologici valutati; la differenza verso placebo era statisticamente significativa. Nello specifico, il 33% dei pz in placebo ha raggiunto ACR₂₀ rispetto al 50% del braccio TOFA 5 mg BID (diff. vs PBO= 17,13 [IC95% 4,06- 30,21]) ed al 61% di quelli TOFA 10 mg BID. Analogo risultato è stato raggiunto per Δ HAQ-DI: -0,18 per PBO, -0,35 per TOFA 5 mg BID (diff. vs PBO= 0,17 [IC95% da

-0,29 a -0,048]) e -0,40 per TOFA 10 mg BID (diff vs PBO= 0,22 [IC95% da -0,34 a 0,10]). La variazione minima clinicamente rilevante ($\geq 0,35$ - Mease PJ 2011) è stata raggiunta dal 53,1% dei paz del braccio TOFA 5 mg BID vs il 30,9% del PBO. L'efficacia osservata per TOFA 5 mg BID è risultata sovrapponibile a quella ottenuta nel gruppo trattato con ADA.

Nella valutazione gerarchica degli esiti secondari TOFA ha dimostrato la superiorità vs PBO solo per PASI₇₅ e Δ LEI, alla 12^o settimana. I dati ottenuti alla 52^o settimana mostrano persistenza dell'efficacia della molecola. I risultati sono riportati più dettagliatamente in tabella 11.

PsA-II OPAL BEYOND.

394 pazienti con AP diagnosticata da almeno 6 mesi, malattia attiva (≥ 3 articolazioni dolenti ed almeno 3 tumefatte) non responsivi ad almeno un anti-TNF sono stati randomizzati (2:2:1:1) a quattro gruppi di trattamento:

- TOFA 5 mg BID (N= 130) ;
- TOFA 10mg BID (N=130);
- placebo fino alla sett 12, poi assegnati in cieco a TOFA 5 mg BID (N=65);
- placebo fino alla sett 12 poi assegnati a TOFA 10 mg BID (N=65);

La durata dello studio era di 6 mesi ed era consentita l'assunzione di csDMARD a dosi stabili.

L'età media dei pazienti era compresa tra 49 ed i 51 aa e l'AP perdurava dai 9,1 e 9,6 aa. Fra il 69% ed il 77% dei pazienti assumeva MTX - ad una posologia media di circa 14 mg/sett - LEF tra il 7% e l'11%, SSZ tra il 15% ed il 18%.

Circa il 92% dei pazienti aveva assunto in precedenza farmaci anti-TNF alfa (il 58% 1 TNF α i , il 18% 2 TNF α i e il 16% più di 3 anti-TNF α) .

Gli esiti co-primari (ACR₂₀ ed Δ HAQ-DI) erano valutati vs placebo alla 12^o settimana; i principali esiti secondari, valutati al 6^o mese erano, in ordine gerarchico: PASI₇₅, Δ LEI (*Leeds Enthesitis Index*), Δ DSS (*Dactylitis Severity Score*), Δ SF-36 nella sua dimensione funzioni fisiche, Δ FACIT-F; ACR₂₀, ACR₅₀, ACR₇₀ valutati ad ogni visita.

Risultati in termini di efficacia (benefici)

Al 3^o mese entrambi gli esiti primari sono stati raggiunti: il 50% dei pazienti trattati con TOFA 5 mg BID ed il 47% di quelli trattati con TOFA 10 mg BID ha ottenuto una risposta ACR₂₀, vs il 24% del gruppo PBO (diff vs PBO=26% [IC95% 15%-37%]); la Δ HAQ-DI è risultata essere nei 3 gruppi rispettivamente di -0,39, -0,35 vs -0,14 del PBO (diff. vs PBO= -0,25 [IC95% da -0,38 a -0,13]); seppure il risultato sia statisticamente significativo risulta inferiore alla minima differenza clinicamente rilevante. Rispetto agli esiti secondari, considerato che TOFA 5 mg BID non ha ridotto in modo statisticamente significativo il primo esito valutato gerarchicamente (PASI₇₅), non è stato possibile valutare tutti gli altri. I risultati sono riportati in dettaglio nella tabella 12.

Tabella 12. Principali risultati dello studio OPAL BEYOND
(in grassetto i risultati statisticamente significativi)

	Settimana 12			Settimana 24			
	PBO (N=131)	TOFA 5mg BID (N=131)	TOFA 10mg BID (N=132)	PBO vs TOFA 5mg BID (N=66)	PBO vs TOFA 10mg BID (N=66)	TOFA 5mg BID (N=131)	TOFA 10mg BID (N=132)
ACR 20	31 (24%)	65 (50%)	62 (47%)	33 (50%)	35 (54%)	78 (60%)	65 (49%)
ΔHAQ-DI	-0,14	-0,39	-0,35	-0,48	-0,42	-0,44	-0,34
PASI75	14%	21%	43%	26%	32%	34%	46%
Δ LEI	-0,5	-1,3	-1,3	-1,4	-1,3	-1,5	-1,6
Δ DSS	-1,9	-5,2	-5,4	-5,4	-5,2	-6,0	-6,0
Δ SF-36	1,7	5,0	4,1	5,9	5,6	5,4	3,9
Δ FACIT-F	3,0	7,0	5,8	7,6	8,5	7,1	6,2
ACR50	19 (15%)	39 (30%)	37 (28%)	21 (32%)	23 (35%)	50 (38%)	39 (30%)
ACR70	13 (10%)	22 (17%)	39 (14%)	10 (25%)	12 (18%)	28 (21%)	19 (14%)

Risultati in termini di sicurezza (rischi)

Durante il programma di sviluppo clinico sono stati trattati con TOFA 5 mg BID o 10 mg BID un totale di 738 soggetti con PsA; 713 pazienti stati esposti al farmaco per oltre 6 mesi e 635 per oltre 12 mesi, corrispondente ad una esposizione cumulativa di 1.237,89 pazienti/anno. I pazienti di età ≥ 65 anni che hanno ricevuto TOFA nel programma di studio erano in tutto 72 soggetti. In tutta la coorte di pazienti con AP studiati (compresi i periodi di estensione in aperto degli studi) eventi avversi gravi sono stati riportati nell'11% dei pazienti.

Complessivamente non sono emersi nuovi segnali e il profilo di sicurezza di TOFA è risultato sovrapponibile a quello osservato per TOFA nel trattamento di AR.

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$) riportate nei primi 3 mesi degli studi con la dose da 5 mg BID sono state: nasofaringiti, infezioni del tratto respiratorio superiore, mal di testa, diarrea e riattivazione di Herpes Zoster.

Upadacitinib (UPA)

E' una piccola molecola di sintesi che inibisce preferenzialmente la segnalazione da parte di JAK1 o JAK1/3.

Gli RCT principali valutati da EMA per la registrazione di UPA nel trattamento della AP sono di disegno molto simile, hanno selezionato pazienti non responsivi a csDMARDs (SELECT PsA1 - McInnes IB 2021) e ad almeno un bDMARDs (SELECT PsA2 - Mease PJ 2021). Entrambi gli studi prevedevano un periodo in doppio cieco di 24 settimane, seguito da altre 32 settimane sempre in doppio cieco e da una estensione in aperto fino ad un massimo di 3 aa per valutarne la sicurezza. Lo studio **SELECT PsA1** ha arruolato 1.704 pazienti di età > 18 aa con AP (diagnosticata in base ai criteri CASPAR) attiva (almeno 3/66 articolazioni tumefatte e 3/68 articolazioni dolenti, con presenza allo screening di almeno 1 erosione articolare a mani o piedi documentata radiograficamente o in alternativa con PCR ad alta sensibilità sopra al limite di norma al baseline) ed una psoriasi a placche (anche solo anamnestiche). Tutti i pazienti dovevano essere non responsivi o intolleranti ad almeno 1 csDMARDs e *naïve* a bDMARDs e tsDMARDs. Erano consentiti, ma non richiesti, co-trattamenti con FANS, steroide e non più di 2 csDMARDs.

I pazienti sono stati randomizzati (2:2:2:1:1) in cinque bracci di trattamento: UPA 15 mg/die (N=430), UPA 30 mg/die (N=423), ADA 40 mg sc/2 sett (N=429), due gruppi placebo (N= 211 e N=212) fino alla sett 24, poi assegnati in cieco a UPA 15 mg/die oppure a UPA 30 mg/die, indipendentemente dalla risposta ottenuta. Alla randomizzazione i pazienti sono stati stratificati: l'estensione della psoriasi ($< 3\%$ vs $\geq 3\%$ della superficie corporea), co-trattamento vs non trattamento con csDMARD, presenza vs assenza di dattilite, presenza vs assenza di entesite.

L'età media dei pazienti era compresa tra 49,9 e 51,6 aa, la durata di malattia tra 5,9 e 6,2 aa, i pazienti con BMI \geq al 25% (sovrappeso) erano compresi fra il 75,4% ed il 79,7%, al baseline tra l'80,9 e l'82,3% dei pazienti assumeva almeno 1 csDMARD e fra 16,5% ed il 17% uno steroide; la dattilite (*Leeds Dactylitis Index* - LDI > 0) era presente nel 30,3% dei pazienti, l'entesite (conta totale delle entesi dolorose > 0) nel 77,2%, il 49,6% presentava un interessamento cutaneo $> 3\%$ ed il 31,3% aveva sintomi attribuibili a spondilite psoriasica (quest'ultima caratteristica non era criterio di stratificazione).

Ai pazienti che alla settimana 12 e 16 non avevano mostrato una riduzione di almeno il 20% del numero delle articolazioni dolenti e tumefatte era consentito iniziare csDMARD, FANS, analgesici, steroide o potenziare la terapia in atto.

Obiettivo primario era la % di pazienti con risposta ACR₂₀ trattati con UPA vs placebo, alla 12° settimana. Fra gli obiettivi secondari principali, in ordine gerarchico, sono stati valutati: la Δ HAQ-DI alla 12° sett; la % di pz con sIGA (*static investigator global assessment*) 0/1 e con un miglioramento di almeno 2 punti rispetto al baseline alla sett 16; la % risposta PASI₇₅ alla 16° sett; la Δ SHS (*Sharp/van der Heijde Score*) alla sett 24, la MDA (*Minimal Disease Activity*) alla sett 24; risoluzione dell'entesite alla sett 24; la non inferiorità (UPA vs ADA) per ACR₂₀ alla sett 12 e se raggiunta, la superiorità. La non inferiorità era raggiunta se UPA riusciva a preservare il 50% della diff. di efficacia (ACR₂₀) fra ADA e PBO.

Risultati in termini di efficacia (benefici)

L'esito primario (ACR₂₀ alla sett 12) è stato raggiunto dal 70,6% dei pazienti del braccio UPA 15 mg/die e dal 78,5% di quelli UPA 30 mg/die, mentre solo il 36,2% del gruppo di controllo con placebo ha mostrato tale miglioramento. La differenza rispetto a placebo è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi e dell'ordine del 34,5% e 42,3%, rispettivamente (*vedi tabella 13*).

Nella valutazione gerarchica sono stati raggiunti tutti gli esiti secondari fino alla non inferiorità di UPA vs ADA per quanto riguarda ACR₂₀ alla sett 12, mentre non è stata dimostrata la superiorità di UPA 15 mg (superiorità dimostrata per la dose da 30 mg/die, posologia però non autorizzata).

Sebbene la risoluzione della dattilite sia risultata essere numericamente maggiore nei pazienti trattati con UPA 15 mg/die ed UPA 30 mg/die rispetto al placebo (76,5%, 79,5% e 39,7%, rispettivamente) questo dato non è stato valutato statisticamente, considerato che nell'analisi gerarchica l'esito precedente non era stato raggiunto.

Nell'analisi per sottogruppi dell'esito primario (ACR₂₀), UPA ha mostrato di essere efficace indipendentemente dalle caratteristiche della malattia, dall'uso precedente di csDMARDs e dal loro uso in associazione con il farmaco in studio.

Tabella 13. Principali risultati dello studio SELECT PsA1
(in grassetto i risultati statisticamente significativi)

	UPA 15 mg/die (N=429)	UPA 30 mg/die (N=423)	PBO (N=423)	ADA 40mg Q2W (N=429)
ACR₂₀ (sett 12) Δ vs PBO (IC95%)	303 (70,6%) -34,5% (28,2%-40,7%)	332 (78,5%) -42,3% (36,3%-48,3%)	153 (36,2%)	279 (65,0%)
ΔHAQ-DI (sett 16) (IC95%) Δ vs PBO (IC95%)	-0,42 (da -0,47 a -0,37) -0,28 (da -0,35 a -0,22)	-0,47 (da -0,52 a -0,42) -0,34 (da -0,40 a -0,27)	-0,14 (da -0,18 a -0,09)	-0,34 (da -0,38 a -0,29)
sIGA 0-1 + Δ-2 (sett 16) Δ vs PBO (IC95%)	135/322 (41,9%) 31,1% (24,7% - 37,5%)	175/324 (54,0%) 43,1% (36,7% - 49,6%)	34/313 (10,9)	127/330 (38,5)
MDA (sett 24) Δ vs PBO (IC95%)	157 (36,6%) 24,3% (18,8% - 29,8%)	192 (45,4%) 33,1% (27,4% - 38,8%)	52 (12,3%)	143 (33,3%)
risoluzione entesite (sett 24) Δ vs PBO (IC95%)	145/270 (53,7,6%) 21,3% (13,0% - 29,7%)	154/267 (57,7%) 25,3% (16,9% - 33,7%)	78/241 (32,4%)	125/265 (47,2%)
ACR₂₀ (sett 12) non inf vs ADA Diff. (IC95%)	303 (70,6%) 119,4% (98,0 - 147,9)	332 (78,5%) 146,6% (122,8 - 180,4)	153 (36,2%)	279 (65,0%)
ACR₂₀ (sett 12) sup vs ADA Diff. (IC95%)	303 (70,6%) 5,6% (-0,6 - 11,8)	332 (78,5%) 13,5% (7,5 - 19,4)	153 (36,2%)	279 (65,0%)

Nello **studio SELECT PsA2** sono stati arruolati 641 pazienti con caratteristiche cliniche sovrapponibili a quelle del SELECT PsA1 ma non responsivi o intolleranti ad almeno 1 bDMARD. Tutti i pazienti erano tsDMARDs *naïve*.

I pazienti sono stati randomizzati (2:2:1:1) in quattro bracci: UPA 15 mg/die (N=211), UPA 30 mg/die (N=219), placebo (N=212) fino alla sett 24 e poi assegnati in cieco a UPA 15 mg o UPA30 mg.

Era consentito, ma non richiesto, il co-trattamento con FANS, steroide e non più di 2 csDMARDs.

I pazienti sono stati stratificati per estensione della psoriasi (<3% vs ≥3% della superficie corporea), per co-trattamento con almeno 1 csDMARD e numero di precedenti bDMARDs utilizzati (1 vs > 1). L'età media dei pazienti era di 53,4 aa, la durata di malattia di 10,1 aa, complessivamente il 61% dei pazienti aveva fallito in precedenza un bDMARD, il 18,1% e il 12,9% due e 3 bDMARDs, rispettivamente. Al baseline fra il 45,0 ed il 47,2% dei pazienti assumeva almeno 1 csDMARD (39,3% MTX) ed il 61,2% presentava un interessamento cutaneo (BSA) ≥ 3% con un PASI mediano di 6,8. La dattilite era presente nel 26,4% dei pazienti e l'entesite nel 77,2% (questi ultimi 2 items non erano criterio di stratificazione).

Come nello studio SELECT PsA1 ai pazienti che alla settimana 12 e 16 non avevano mostrato una riduzione di almeno il 20% nel numero delle articolazioni dolenti e tumefatte era consentito iniziare csDMARD, FANS, analgesici, steroide o potenziare la terapia in atto.

Obiettivo primario era la % di pazienti trattati con UPA con risposta ACR₂₀ vs placebo. alla sett 12. Obiettivi secondari, corretti con analisi per molteplicità, in ordine gerarchico erano: la ΔHAQ-DI alla 12° sett; la % di pz con sIGA (*static investigator global assessment*) 0/1 e con un miglioramento di almeno 2 punti rispetto al baseline alla sett 16; la % di pazienti con PASI₇₅ alla 16° sett; la ΔSF-36 PCS (*Physical Component Summary*) alla sett 12; la ΔFACIT-Fatigue *Questionnaire*; la % pz con MDA alla sett 24; la ΔSAPS (*Self-Assessment of Psoriasis Symptoms questionnaire*) alla sett 16. Altri esiti secondari erano la risposta ACR₅₀ ed ACR₇₀ alla sett 12 e quella ACR₂₀ alla sett 2.

L'esito primario (ACR₂₀ alla sett 12) è stato raggiunto dal 56,9% dei pazienti in UPA 15 mg/die, dal 63,8% di quelli in UPA 30 mg/die e solo dal 24,1% di quelli in placebo. La differenza rispetto a placebo è risultata statisticamente significativa per entrambi i dosaggi e dell'ordine del 32,8% e 39,7%, rispettivamente. Anche tutti gli esiti secondari sono stati raggiunti (*vedi tabella 14*).

Il CHMP di EMA conclude che in entrambi gli studi UPA 15 mg/die presenta robusti risultati di efficacia alla 12° ed alla 24° settimana sulle 3 manifestazioni maggiori della psoriasi (articolari, dei tessuti molli e cutanee) associati ad un miglioramento significativo funzionale e della qualità della vita. Infine considera l'efficacia di UPA 15 mg/die in monoterapia o in associazione con MTX sostanzialmente sovrapponibile.

I dati alla 56° settimana confermano la persistenza dell'efficacia del trattamento.

Tabella 14. Principali risultati dello studio SELECT PsA2
(in grassetto i risultati statisticamente significativi)

	UPA 15 mg/die (N=211)	UPA 30 mg/die (N=218)	PBO (N=212)
ACR₂₀ sett 12	120 (56,9%)	139 (63,8%)	51 (24,1%)
Δ vs PBO (IC95%)	32,8% (24,0% - 41,6%)	39,7% (31,1% - 48,3%)	
ΔHAQ-DI sett 12	-0,30	-0,41	-0,10
Δ vs PBO (IC95%)	-0,21 (da -0,30 a -0,12)	-0,31 (da -0,40 a -0,22)	(da -0,16 a -0,03)
sIGA 0-1 + Δ-2 (sett 16)	63/171 (36,8%)	66/164 (40,2%)	15/163 (9,2%)
Δ vs PBO (IC95%)	27,6% (19,2% - 36,1%)	31,0% (22,3% - 39,8%)	
PASI ₇₅ (sett 16)	68/130 (52,3%)	74/131 (56,5%)	21/131 (16,0%)
Δ vs PBO (IC95%)	36,3% (25,6% - 46,9%)	40,4% (29,9% - 51,0%)	
ΔSF-36 PCS (sett 24)	5,2 (4,1 - 6,2)	7,1 (6,1 - 8,1)	1,6
Δ vs PBO (IC95%)	3,52 (2,07 - 4,98)	5,44 (3,99 - 6,88)	(0,6 - 2,7)
FACIT-F (sett 12)	5,0 (3,8 - 6,1)	6,1 (4,9 - 7,2)	1,3
Δ vs PBO (IC95%)	3,7 (2,0 - 5,4)	4,8 (3,1 - 6,4)	(0,1 - 2,5)
% MDA sett 24	53 (25,1%)	63 (28,9%)	6 (2,8%)
Δ vs PBO (IC95%)	22,35 (16,0% - 28,6%)	26,1% (19,7% - 32,5%)	
ACR ₅₀ sett 12	67 (31,8%)	82 (37,6%)	10 (4,7%)
Δ vs PBO (IC95%)	27,0% (20,1% - 33,9%)	32,9% (25,9% - 39,9%)	
risoluzione entesite (sett 12)	52/133 (39,1%)	73/152 (48%)	29/144 (20,1%)
Δ vs PBO (IC95%)	19,0% (8,4% - 29,5%)	27,9% (17,6% - 38,2%)	
risoluzione dattilite (sett 12)	35/55 (63,6%)	38/50 (76,0%)	23/64 (35,9%)
Δ vs PBO (IC95%)	27,7% (10,4% - 45,0%)	40,1% (23,4% - 56,7%)	

Risultati in termini di sicurezza (rischi)

Per quanto riguarda la sicurezza EMA ha valutato i dati ottenuti dagli studi per un totale di 1.827 pazienti con un'osservazione cumulativa approssimativamente di 1.639 pazienti/anno.

Nel complesso, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con AP trattati con 15 mg di upadacitinib è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato nei pazienti con AR. Se assunto in associazione alla terapia con MTX è stato osservato un tasso più elevato di infezioni gravi (rispettivamente 2,6 eventi per 100 pazienti-anno e 1,3 eventi per 100 pazienti-anno) e un aumento delle transaminasi epatiche (aumento di Grado 3 delle ALT e tassi più alti rispettivamente di 1,4% e 0,4%) rispetto ai pazienti trattati con la monoterapia. Gli EA più frequentemente osservati (molto comuni) sono stati le infezioni delle vie respiratorie superiori e acne; fra gli EA comuni riattivazione Herpes Simplex o Zoster, infezioni delle vie urinarie, incremento di CPK e aumento di GPT.

Rischi del trattamento con farmaci inibitori JAK

Gli eventi avversi più frequentemente riportati in corso di trattamento con JAK inibitori, fortunatamente spesso poco rilevanti dal punto di vista clinico, sono la neutro-linfopenia, le infezioni, le alterazioni del profilo lipidico, l'incremento di transaminasi o di CPK e disturbi gastrointestinali. Più rare e oggetto di grande attenzione e monitoraggio da parte delle Agenzie regolatorie internazionali per tutta la classe dei JAKi sono le manifestazioni tromboemboliche, gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE), le perforazioni del basso intestino e le neoplasie.

La revisione sistematica della letteratura utilizzata per l'aggiornamento dei dati di sicurezza di csDMARDs, bDMARDs e JAKi e propedeutica all'update delle LG EULAR 2019 sul trattamento della artrite reumatoide, ha confermato il profilo di sicurezza già noto per i csDMARDs ed i bDMARDs, mentre, per gli inibitori della JAK, riportava segnali di un possibile aumento del rischio di tromboembolia venosa (TVP/PE), che gli autori dichiaravano preoccupanti e meritevoli di ulteriori approfondimenti (Sepriano A 2020).

Già nel corso del 2019, sulla base di analisi preliminari ad interim dello studio ORAL surveillance - A3921133 - richiesto da FDA per valutare il rischio infettivo, CV e di neoplasie di TOFA 5 mg x2/die e 10 mg x2/die, rispetto ad un anti-TNFα in soggetti con AR di età ≥ 50 anni con almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, la stessa Agenzia regolatoria segnalò un incremento del rischio tromboembolico quando TOFA veniva assunto alla dose di 10 mg x 2/die (Drug Safety Communication- MedWatch del 25 febbraio 2019).

Poco dopo EMA aprì un primo referral (art.20 pharmacovigilance procedure) che portò ad una revisione dei dati di sicurezza di TOFA e all'inserimento di nuove avvertenze e controindicazioni nell'RCP del farmaco.

In marzo 2021, in seguito alla conclusione dello studio sopracitato (N=4.362 pazienti), le stesse Agenzie regolatorie pubblicarono sul proprio sito una ulteriore nota informativa, nella quale veniva confermato un maggior rischio di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) nei pazienti trattati con TOFA sia per la posologia di 5 mg x2/die che per quella da 10 mg x 2/die; a ciò si era aggiunto un rischio maggiore di

neoplasie maligne (in particolare neoplasie del polmone e linfoma) rispetto ai pazienti trattati con un anti-TNF α .

Nello studio di sicurezza (N= 1.500 pazienti seguiti per 3 aa), disegnato per valutare un'ipotesi di non inferiorità vs anti-TNF α , TOFA non aveva raggiunto l'esito primario. Infatti TOFA (in pazienti con AR ed almeno 1 fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo - abitudine al fumo, ipertensione, valore di colesterolo HDL < 40 mg/dL, diabete mellito, storia di malattia coronarica, storia familiare di malattia coronarica prematura, artrite reumatoide extra-articolare) non era riuscito a dimostrare di essere non inferiore ad anti-TNF α per quanto riguarda il rischio di sviluppare MACE o neoplasie (escluso il cancro della pelle non melanoma).

Questi rischi erano associati a entrambi i regimi di somministrazione approvati (5 mg due volte al giorno, e 10 mg due volte al giorno approvato solo per la CU). Sulla base di questi risultati EMA ed AIFA in luglio 2021 diffusero una ulteriore nota informativa che riportava la seguente raccomandazione: *"Tofacitinib deve essere usato solo in pazienti di età superiore a 65 anni, in pazienti fumatori o ex fumatori, pazienti con altri fattori di rischio cardiovascolare e pazienti con altri fattori di rischio di malignità solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate. I medici prescrittori devono discutere con i pazienti i rischi associati all'uso di XELJANZ, inclusi infarto miocardico, cancro del polmone e linfoma"*.

Per quanto riguarda **BARI** va segnalato che FDA, considerato un aumento del rischio di trombosi venosa profonda associata o meno ad embolia polmonare evidenziato in alcuni studi con la dose di 4 mg, non ha autorizzato tale posologia, commercializzando solo le formulazioni da 1 mg e 2 mg. In Europa in ottobre 2020 EMA, considerati i casi di diverticolite con perforazione segnalati sia negli studi clinici che dopo la sua commercializzazione, ritenne di dover aggiornare l'RCP inserendo fra le avvertenze (paragrafo 4.4) di porre attenzione nell'uso di questo farmaco *"nei pazienti affetti da malattia diverticolare e in particolare nei pazienti trattati cronicamente con farmaci concomitanti associati a un aumento del rischio di diverticolite: FANS, corticosteroidi e oppioidi. I pazienti che presentano segni e sintomi addominali di nuova insorgenza devono essere valutati tempestivamente per una diagnosi precoce di diverticolite o perforazione gastrointestinale"*.

In settembre 2021 FDA ha chiesto un aggiornamento degli RCP (*Box-warning*) anche per altri due farmaci in commercio negli Stati Uniti appartenenti alla stessa classe (BARI e UPA). La motivazione riportata da FDA era l'assenza di studi di numerosità congrua per una valutazione adeguata del loro profilo di rischio.

Inoltre, appartenendo alla stessa classe farmacologica, sembra verosimile che possano condividere gli stessi rischi di eventi cardiovascolari maggiori, neoplasie, trombosi e morte. Per questi motivi l'Agenzia ha raccomandato ai prescrittori di valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente, in particolare se fumatore (attivo o in passato), con qualche fattore di rischio cardiovascolare o neoplastico.

Nello stesso documento si indica di *"riservare questi farmaci ai pazienti che hanno presentato fallimento o intolleranza ad uno o più inibitori del TNF α "*.

(<https://www.fda.gov/media/151936/download>)

A febbraio 2022 Ema ha aperto un nuovo referral (*art.20 pharmacovigilance procedure*) sull'intera classe dei JAKi.

Questa procedura si è conclusa l'11 novembre 2022 con la pubblicazione sul sito di EMA di una nota, subito recepita da AIFA che raccomanda alcune misure per minimizzare il rischio di gravi effetti collaterali associati agli inibitori della Janus chinasi (JAKi) usati per trattare diversi disturbi infiammatori cronici.

Di fatto il comitato di sicurezza di EMA (CHMP) ha concluso che: *"Questi medicinali devono essere usati nei seguenti pazienti solo se non sono disponibili alternative terapeutiche adeguate: persone di età pari o superiore a 65 anni, persone ad aumentato rischio di gravi problemi cardiovascolari (come infarto o ictus), coloro che fumano o lo hanno fatto per molto tempo nel passato e quelli ad aumentato rischio di cancro.*

Gli inibitori della JAK devono essere usati con cautela nei pazienti con fattori di rischio per la formazione di coaguli di sangue nei polmoni e nelle vene profonde (tromboembolia venosa, TEV) diversi da quelli sopra elencati.

Inoltre, ove possibile, le dosi devono essere ridotte nei gruppi di pazienti a rischio di TEV, cancro o gravi problemi cardiovascolari."

La revisione eseguita dal Comitato ha inoltre confermato che TOFA aumenta il rischio di gravi problemi cardiovascolari, cancro, TEV, infezioni gravi e morte per qualsiasi causa rispetto agli inibitori del TNF- α ; ha quindi concluso che ora queste avvertenze si applicano a tutte le indicazioni approvate dei JAK inibitori nei disturbi infiammatori cronici (artrite reumatoide, artrite psoriasica, artrite idiopatica giovanile, spondiloartrite assiale, colite ulcerosa, dermatite atopica e alopecia areata).

<https://www.aifa.gov.it/-/l-ema-conferma-le-misure-per-ridurre-al-minimo-il-rischio-di-gravi-effetti-collaterali-con-gli-inibitori-della-janus-chinasi-per-i-disturbi-infiammatori-cronici>.

Il GdL recepisce le raccomandazioni espresse da EMA e AIFA e **concorda che la decisione di iniziare un trattamento** con un farmaco inibitore della Janus-chinasi deve essere sempre preceduta da un'attenta valutazione dei fattori di rischio riportati negli alert dell'Agenzia regolatoria, condividendo la scelta con il paziente e informandolo sul profilo rischio di questa classe di farmaci.

In particolare i JAK inibitori dovranno essere utilizzati **solo in assenza di alternative terapeutiche nei pazienti che presentano uno o più dei seguenti fattori di rischio:**

- età ≥ 65 aa;
- aumentato rischio di problemi cardiovascolari maggiori (tra cui infarto del miocardio e ictus);
- fumatori attivi o con lunga storia di fumo in passato;
- aumentato rischio di tumori maligni e disordini linfoproliferativi.

Inoltre, dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con fattori di rischio di embolia polmonare e tromboembolismo venoso (TEV) diversi dai precedenti.

Infine, in tutti i pazienti che presentano i fattori di rischio sopra indicati, si dovrebbe utilizzare la dose più bassa fra quelle disponibili.

Il GdL inoltre concorda con le raccomandazioni espresse da EULAR nel recente aggiornamento delle LG sulla gestione dell'AR, sull'uso di questi farmaci in quanto consentono una migliore individuazione dei pazienti a maggior rischio (vedi box in fondo).

In assenza dei fattori di rischio sopra riportati potranno essere prescritti:

- **Tofacitinib**, in associazione con MTX in pazienti adulti con malattia a prevalente impegno periferico e con poliartrite o mono/oligoartrite che hanno fallito* il trattamento precedente con csDMARD e bDMARDs e che presentano malattia attiva nonostante il trattamento con almeno un anti-TNF.
- **Upadacitinib** in monoterapia o in associazione a MTX, in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più DMARDs e che hanno fallito* il trattamento con almeno 1 anti-TNF α .

Nei pazienti già in trattamento la decisione di proseguire il farmaco dovrà essere considerata caso per caso in base alla risposta clinica dopo aver informato il paziente sul profilo rischio beneficio di questa classe di farmaci.

Nell'ambito di questa classe di farmaci nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni cliniche, si dovrebbero privilegiare i farmaci con il miglior rapporto costo-opportunità.

* il fallimento comprende: l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

Per la posologia e le avvertenze e precauzioni d'uso da adottare è necessario fare riferimento all'RCP dei singoli farmaci (prgf 4.2 e 4.4).

Elementi da considerare per l'individuazione dei pazienti a maggior rischio (LG EULAR 2022 -Smolen JS 2023) :

- Età > 65aa;
- Storia di fumo attivo o pregresso;
- Altri fattori di rischio CV (diabete, obesità, ipertensione);
- Altri fattori di rischio per neoplasie (neoplasia presente o pregressa storia neoplastica escluse le neoplasie cutanee NON melanoma trattate con successo);
- Fattori di rischio per eventi tromboembolici (storia di IMA, scompenso cardiaco, neoplasia, disordini coagulativi ereditari o pregresse trombosi, terapia con contraccettivi orali combinati o TOS, interventi di chirurgia maggiore o necessità di immobilizzazione).

Tabella 15. Indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN per i farmaci biologici (riportate in modo testuale da RCP www.ema.europa.eu—ultimo accesso agosto 2023)

Anti-TNFa	
Adalimumab (sottocute) originatore o biosimilare	<p>Trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs–DMARDs) è stata inadeguata.</p> <p>Adalimumab riduce la percentuale di progressione del danno articolare periferico associato rilevato attraverso radiografie in pazienti affetti da sottogruppi poliarticolari simmetrici della malattia e migliora la funzionalità fisica.</p>
Certolizumab (sottocute)	<p>In combinazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARD sia risultata inadeguata.</p> <p>Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo con MTX sia inappropriato.</p>
Etanercept (sottocute) originatore o biosimilare	<p>Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata.</p> <p>Etanercept ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.</p>
Golimumab (sottocute)	<p>Singolarmente o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, negli adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD).</p> <p>Golimumab ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi di malattia poliarticolare simmetrica e di migliorare la funzionalità fisica.</p>
Infliximab (endovena e sottocute) originatore o biosimilare	<p>Trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con DMARD.</p> <p>Infliximab deve essere somministrato: in associazione con metotrexato o singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al metotrexato o per i quali esso sia controindicato.</p> <p>Ha mostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica e di ridurre il tasso di progressione del danno alle articolazioni periferiche, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.</p>
Inibitori dell'interleuchina	
Guselkumab (sottocute)	<p>Da solo o in associazione a metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che hanno mostrato intolleranza a una precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) .</p>
Ixekizumab (sottocute)	<p>Da solo o in associazione a metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD)</p>
Secukinumab (sottocute)	<p>Da solo o in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD) è risultata inadeguata.</p>
Ustekinumab (sottocute)	<p>Da solo o in associazione a MTX, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici (DMARDs) è risultata inadeguata.</p>
Risankizumab (sottocute)	<p>da solo o in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata o un'intolleranza a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD).</p>

Tabella 15. Indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN per tsDMARDs (riportate in modo testuale da RCP www.ema.europa.eu—ultimo accesso agosto 2023- e da Schede di prescrizione e Piano Terapeutico AIFA)

Inibitori della Janus Kinasi	
Tofacitinib (orale)	<p>In associazione con MTX è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad una precedente terapia con un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD)</p> <p>Indicazione rimborsata SSN su Scheda di prescrizione cartacea In associazione con MTX è rimborsato in pazienti adulti con PsA attiva, con prevalente impegno periferico e con poliartrite o mono/oligo-artrite,</p> <ul style="list-style-type: none"> • se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari - come infarto del miocardio o ictus -, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro): a seguito di risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARD e al fallimento* del trattamento precedente con uno o più TNFi rimborsati per l'indicazione; • se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA: unicamente al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate per l'indicazione (csDMARD, TNFi, anti-interleuchine, ecc) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore.
Upadacitinib (orale)	<p>nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più DMARD. Può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.</p> <p>Indicazione rimborsata SSN su Scheda di prescrizione In monoterapia o in associazione con metotrexato, in pazienti adulti con PsA attiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> • se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari - come infarto del miocardio o ictus -, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro): a seguito di risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARD e al fallimento* del trattamento precedente con uno o più TNFi rimborsati per l'indicazione; • se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA: unicamente al fallimento* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate per l'indicazione (csDMARD, TNFi e anti-interleuchine, ecc) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore.
Inibitore delle fosfodiesterasi-4	
Apremilast (orale)	<p>Indicazione registrata Da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (<i>Disease Modifying Antirheumatic Drugs</i>, DMARDs), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD.</p> <p>Indicazione rimborsata SSN su prescrizione con Piano Terapeutico Limitatamente a pazienti adulti che abbiano risposto in modo inadeguato o siano risultati intolleranti ad almeno due DMARDs convenzionali e nei quali l'uso dei farmaci biologici sia controindicato o non tollerato.</p>

***il fallimento comprende:** l'inefficacia/perdita di efficacia, la comparsa di eventi avversi o la presenza di fattori che a giudizio clinico del medico prescrittore controindichino/rendano inappropriato il trattamento nel singolo paziente.

RACCOMANDAZIONE

Non sono disponibili dati conclusivi sul valore aggiunto della di associazione bDMARD o tsDMARD al csDMARD.

Un csDMARD potrà comunque essere associato ad un farmaco biologico, in particolare ad un anti-TNF α *, in base al giudizio del clinico.

*Secondo la scheda tecnica infliximab e certolizumab sono utilizzabili in monoterapia solo in caso di controindicazione/intolleranza al MTX.

La commercializzazione di nuovi bDMARDs con meccanismo di azione diverso dagli anti-TNF α e dei tsDMARDs ha significativamente ridotto la necessità clinica della loro associazione con csDMARD in caso di mancata o solo parziale risposta a questa classe di farmaci.

Di conseguenza i lavori pubblicati più recentemente, tutti derivati da registri, sono poco numerosi e quindi di scarsa rilevanza clinica.

Uno dei lavori numericamente più rilevante ha analizzato i dati del registro finlandese relativi a 765 pazienti con AP trattati con anti-TNF α (Aaltonen K 2017). In questo studio sia l'efficacia clinica che la persistenza in terapia non è risultata essere influenzata dalla associazione dell'anti-TNF α con il csDMARD. Altri lavori, con un numero inferiore di pazienti, portano alle stesse conclusioni.

Non sono disponibili dati sulla terapia di associazione fra csDMARD e bDMARD non anti-TNF α .

Sulla base di quanto sopra esposto:

- **EULAR** conclude che, pur in assenza di chiare evidenze di efficacia, l'associazione csDMARD (in particolare MTX) con bDMARD può essere presa in considerazione nei casi in cui il solo csDMARD abbia indotto una risposta parziale.
- **ACR/NPF** pur raccomandando l'utilizzo in monoterapia di tutti i bDMARDs (anti-TNF α , IL-12/23i, IL-17i) e tsDMARDs rispetto alla loro associazione con MTX, suggerisce, la possibile co-terapia nei casi di uveite oppure, solo nei pazienti già in trattamento con MTX, in caso di risposta solo parziale o in corso di switch con altro TNF-i.
- **SIR** suggerisce che la scelta tra mono e terapia di associazione debba essere lasciata al reumatologo in base ad una valutazione caso per caso.
- **BSR** segnala come la coterapia di bDMARDs o tsDMARD con csDMARDs possa essere considerata per massimizzare l'efficacia del trattamento su manifestazioni cutanee, intestinali, oculari o per aumentare la persistenza delle terapie con anti-TNF α .

- **FSR** segnala l'inefficacia della associazione bDMARD + csDMARD nelle manifestazioni asiali, mentre propone di porre nella "agenda di ricerca" l'argomento dei potenziali benefici di tale combinazione come terapia routinaria o come terapia di salvataggio nelle forme periferiche
- **GRAPPA** conclude che il beneficio potenziale della associazione di bDMARDs o tsDMARDs con csDMARDs non è ancora completamente chiarito.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Sulla base di queste considerazioni il Gruppo di lavoro concorda nel ritenere non conclusive le evidenze rispetto al valore aggiunto di un terapia di associazione rispetto alla monoterapia e per questo, in accordo con le indicazioni di tutte le società scientifiche, in particolare con quelle della SIR, suggerisce di valutare l'eventuale terapia di associazione csDMARD con anti-TNF α su base individuale.

Quesito 9

Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con bDMARDs o tsDMARDs?

RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro concorda che nel caso in cui si renda necessario sospendere il primo biologico si potrà procedere alla somministrazione di un secondo biologico con analogo o differente meccanismo d'azione.

Per i criteri di scelta fra le diverse classi di farmaci fare riferimento al quesito 5

Si concorda inoltre che in caso di insuccesso del secondo anti-TNF alfa, non è raccomandato un ulteriore switch ad un terzo anti-TNF alfa.

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Considerata la disponibilità di farmaci biologici con meccanismi d'azione differenti, in caso di risposta non adeguata a un bDMARD, è oggi possibile per il clinico scegliere fra lo *switch* nell'ambito della stessa classe o lo *swap* a farmaci di classe diversa in accordo alla strategia *treat to target*.

In tutti gli studi registrativi dei bDMARDs e tsDMARDs (JAK inibitori) sono stati arruolati in proporzione variabile anche pazienti non responsivi ai bDMARDs (bDMARDs-IR) rappresentati in percentuali maggiori da anti-TNFa.

I tassi di risposta dei pazienti bDMARD-IR erano significativamente più alti in quelli che assumevano la terapia in studio rispetto placebo, ma inferiori a quelli dei pazienti *naïve* ai bDMARDs.

Nella popolazione bDMARDs-IR non esistono studi di confronto diretto fra bDMARDs o tsDMARDs disegnati per valutare la superiorità di un farmaco rispetto ad un altro, sia nell'ambito della stessa classe sia fra classi diverse.

Per quanto riguarda lo *switch* ad un secondo anti-TNFa dopo il fallimento del primo, è esperienza consolidata, mutuata dai dati dei principali registri internazionali, che tale strategia è efficace, mentre è ridotta l'efficacia del passaggio ad un terzo anti-TNFa. Uno studio di coorte svedese ha osservato 217 pazienti al primo *switch* tra anti-TNFa e 57 pazienti al secondo *switch*. Lo studio ha mostrato che al 3° mese, al primo *switch*, il 47% dei pazienti ha raggiunto un ACR₂₀ LUNDEX (*Lund Efficacy Index*), il 21% un ACR₅₀ LUNDEX e il 12% un ACR₇₀ LUNDEX mentre solo il 22%, 14% e 2% dei pazienti, rispettivamente, ha raggiunto tali risultati al secondo *switch*. Alla luce dei modesti risultati ottenuti con un secondo *switch* ad anti-TNFa, nelle conclusioni gli autori suggeriscono di considerare opzioni terapeutiche alternative (Kristensen LE 2016).

Infine non sono disponibili dati da registro sul passaggio da farmaci con meccanismo d'azione diverso dagli anti-TNFa nei pazienti anti-TNF-IR.

Sulla base di queste evidenze tutte le linee guida suggeriscono, in caso di mancata risposta ad un bDMARD, di passare ad altra molecola, con lo stesso meccanismo di azione (*switch*) o con bersaglio diverso (*swap*).

Nello specifico:

- la SIR e la BSR, in caso di comparsa di eventi avversi o inefficacia secondaria di un anti-TNFa, ritengono giustificato un tentativo con una molecola della stessa classe, mentre in caso di fallimento primario viene raccomandato il passaggio ad un biologico con differente meccanismo d'azione;
- la GRAPPA, l'EULAR e la FSR invece non specificano l'opportunità di passare ad altro anti-TNFa, proponendo sempre uno *swap* con altro bDMARD o tsDMARD (FSR specifica non inibitore di PDE4);
- l'ACR/NPF valuta separatamente la non risposta ad anti-TNFa e la non risposta a bDMARD non anti-TNFa, ma in entrambi i casi suggerisce come prima scelta un anti-TNFa rispetto ad altri bDMARDs e tsDMARDs.

Considerati tutti questi elementi il **GdL concorda** che dopo il fallimento di un primo bDMARD non esistono criteri forti per indirizzare la scelta del secondo bDMARD o di un farmaco con differente meccanismo d'azione.

Ritiene inoltre che in caso di insuccesso del secondo anti-TNF alfa, non sia raccomandato un ulteriore *switch* ad un terzo anti-TNFa.

Sostanzialmente la scelta dovrà essere guidata dai diversi scenari della AP e dal profilo clinico del paziente, prendendo in considerazione anche i farmaci con il migliore rapporto costo-opportunità.

Quesito 10

Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con bDMARDs o tsDMARDs in caso di risposta positiva?

RACCOMANDAZIONE

La valutazione di efficacia del trattamento con biologico deve essere eseguita secondo i criteri descritti per ogni scenario dell'AP al quesito 5, entro 6 mesi dall'inizio dello stesso.

In caso di remissione prolungata (remissione mantenuta consecutivamente per almeno 6 mesi in terapia stabile senza steroide) può essere condivisa con il paziente la riduzione della posologia del DMARD.

Non esistono ad oggi criteri condivisi per decidere la modalità di sospensione del trattamento in caso di remissione prolungata per cui tale opzione viene demandata allo specialista in base ad una valutazione caso per caso.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Con il protrarsi della durata del *follow-up* dei pazienti in terapia con bDMARDs, in particolare con anti-TNF α , sono stati pubblicati lavori che hanno valutato gli effetti della riduzione della loro posologia nei pazienti in remissione protratta (Cantini F 2008, Mease PJ, 2013, Chimenti MS 2013, Moverley A 2015, Araujo EG 2015, Janta I 2015).

Partendo da queste premesse e sulla base di un condiviso consenso degli esperti, **EULAR** ha modificato la sua precedente raccomandazione come segue: "*nei pazienti in remissione stabile può essere presa in considerazione una prudente riduzione del DMARD*". Tale variazione viene motivata dagli autori dalla necessità di ridurre i possibili effetti collaterali legati ad una terapia prolungata, di andare incontro al desiderio dei pazienti ed infine di una diminuzione dei costi del trattamento. La progressiva riduzione della posologia può essere considerata solo in caso di remissione stabile protratta per almeno 6 mesi. Non viene espressa una preferenza fra la riduzione della dose di farmaco ad ogni singola somministrazione o l'aumento dell'intervallo di tempo tra una somministrazione e l'altra.

Anche **la LG FSR** prende in considerazione la possibilità di ridurre il bDMARD, estendendo tale indicazione non solo ai pazienti in remissione stabile da 6 mesi, ma anche a quelli con bassa attività di malattia. In caso di riaccensione di malattia viene suggerito di ritornare alla posologia precedente, che abitualmente riesce a ripristinare il controllo del quadro clinico. Viene inoltre data una preferenza all'aumento degli intervalli fra una somministrazione e l'altra, in considerazione del fatto che per molti farmaci non sono disponibili formulazioni adeguate ad una riduzione della dose; inoltre allungare l'intervallo fra le dosi rende più agevole l'adesione allo schema terapeutico

da parte del paziente ed il veloce ripristino della scheda precedente in caso di riaccensione della malattia. Infine, viene sottolineata l'assenza di dati in caso di bDMARD diversi da anti-TNF α .

La BSR, sulla base dell'esperienza consolidata dei componenti del gruppo di lavoro nel ridurre la terapia ai pazienti in remissione stabile (usualmente allungando gli intervalli tra una somministrazione e l'altra), pur in assenza di dati che ne comprovino l'efficacia, suggerisce di prendere in considerazione tale strategia, raccomandandone però la condivisione con il paziente.

Anche **la LG GRAPPA** prevede che nei pazienti in remissione protratta (o, se non raggiungibile, anche solo con bassa attività di malattia stabile) si possa prendere in considerazione la riduzione della terapia, idealmente anche fino alla sua sospensione, condividendo la scelta con il paziente. Nel documento vengono specificate anche le potenziali conseguenze negative (riaccensione di malattia con possibile difficoltà nel suo controllo, impossibilità di identificare a priori i pazienti che potranno beneficiare di questa strategia ed infine il possibile peggioramento di altre situazioni ritenute in qualche modo correlate all'attività infiammatoria, quale ad esempio il rischio cardiovascolare) e la mancanza di dati che guidino tale riduzione.

La LG ACR/NPF non prende in considerazione la strategia da adottare in caso di protratta remissione o bassa attività di malattia.

La LG SIR raccomanda la possibilità di ridurre la posologia dell'anti-TNF α solo in caso di remissione protratta per almeno 6 mesi mentre formula una raccomandazione contro la sospensione del trattamento. Anche questa LG enfatizza il coinvolgimento attivo del paziente in questa decisione. Infine, in presenza di dati solo sulla riduzione di posologia degli anti-TNF α , raccomanda di limitare l'applicazione di questa strategia solo a questa classe di farmaci.

Sulla base di quanto sopra esposto **il GdL concorda:**

- in caso di remissione prolungata (remissione mantenuta consecutivamente per almeno 6 mesi in terapia stabile, in assenza di steroide) può essere considerata la riduzione della posologia del DMARD. Attualmente sono disponibili dati solo sulla riduzione posologica dell'anti-TNF α .
- considerato che questa strategia non è riportata in scheda tecnica (RCP) si prevede l'informazione del paziente e la firma del consenso informato.
- non esistono ad oggi criteri condivisi per decidere la modalità di sospensione del trattamento in caso di remissione prolungata anche dopo riduzione della terapia per cui questa scelta viene lasciata allo specialista in base ad una valutazione caso per caso.

BIBLIOGRAFIA

- [Aaltonen K 2017] Aaltonen K, Heinonen A, Joensuu J, et al. Effectiveness and drug survival of TNF-inhibitors in the treatment of psoriatic arthritis: a prospective cohort study. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:732-9.
- [Antoni CE 2005 IMPACT] Antoni CE et al. Sustained benefits of infliximab therapy for dermatologic and articular manifestations of psoriatic arthritis: results from the infliximab multinational psoriatic arthritis controlled trial (IMPACT). *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1227-36.
- [Antoni C, Krueger GG 2005 IMPACT 2] Antoni C Krueger GG et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2005;64(8):1150-7.
- [Arujo EG 2015] Arujo EG, Finzel S, Englbrecht M, et al. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis* 2015;74:655-60.
- [Ash Z 2012] Ash Z et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:319-26.
- [Baranzoni N 2007] Baranzoni N et al. Validation of the Italian version of the Dermatology Life Quality Index. *G Ital Dermatol Venereol* 2007;142:209-14.
- [Behrens F 2013] Behrens F et al. Leflunomide in Psoriatic Arthritis: Results From a Large European Prospective Observational Study. *Arth Care Res* 2013; 65(3):464-70.
- [Cantini F 2008] Cantini F et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring second-line drugs. *Rheumatology* 2008; 7:872-6.
- [Chandran V 2007] Chandran V et al. Sensitivity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.(Arthritis Care & Research)* 2007;57(8):1560-3.
- [Chimenti MS 2013] Chimenti MS, Esposito M, Giunta A, et al. Remission of psoriatic arthritis after etanercept discontinuation: analysis of patients' clinical characteristics leading to disease relapse. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013;26:833-8.
- [Coates LC 2010] Coates LC et al. Frequency, Predictors, and Prognosis of Sustained Minimal Disease Activity in an Observational Psoriatic Arthritis Cohort. *Arthritis Care & Research* 2010;62(7):970-76.
- [Coates LC, Fransen J 2010] Coates LC, Fransen J et al. Defining minimal disease activity in psoriatic arthritis: a proposed objective target for treatment. *Ann Rheum Dis* 2010;69:48-53.
- [Coates LC, Helliwell PS 2010] Coates LC, Helliwell PS et al. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. *Arthritis Care Res* 2010; 62:965-9.
- [Coates LC 2012] Coates LC, Conaghan PG et al. Sensitivity and Specificity of the Classification of Psoriatic Arthritis Criteria in Early Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheum* 2012;64(10):3150-55.
- [Coates LC 2015] Coates LC, et al. Effect of tight control of inflammation in early psoriatic arthritis (TICOPA): a UK multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:2489-98.
- [Coates LC 2022_a] Coates LC et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who are inadequate responders to tumour necrosis factor inhibitors: results through one year of a phase IIIb, randomised, controlled study (COSMOS). *Ann Rheum Dis* 2022;81:359-369.
- [Coates LC 2022_b] Coates LC, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): updated treatment recommendations for psoriatic arthritis 2021. *Nature Reviews Rheumatology* 2022;18: 465-78.
- [Cordero-Coma M 2014] Cordero-Coma M et al. Golimumab as Rescue Therapy for Refractory Immune-Mediated Uveitis: A Three-Center Experience. *Mediators of Inflammation* 2014; Article ID 717598, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/717598>.
- [Cordero-Coma M 2015] Cordero-Coma M et al. Anti-tumor necrosis factor- α therapy in uveitis. *Survey of ophthalmology* 2015;60:575-89.
- [Cutolo M 2016] Cutolo M et al. A Phase III, Randomized, Controlled Trial of Apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol* 2016; 43:1724-34.
- [Deodhar A 2019] Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:258-70.
- [Deodhar A 2020] Deodhar A et al. Guselkumab in patients with active psoriatic arthritis who were biologic-naïve or had previously received TNF α inhibitor treatment (DISCOVER-1): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1115-25.

- [Dixon WG 2010] Dixon WG et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1086–91.
- [Dommasch ED 2011] Dommasch ED et al. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64(6):1035-50.
- [DocPTR 94] Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.1. Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, luglio 2023.
- [DocPTR 203] Gruppo multidisciplinare sui farmaci biologici in reumatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'artrite reumatoide nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee-guida terapeutiche n. 2 Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, dicembre 2018.
- [Edwards CJ 2016] Edwards CJ et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis* 2016;75:1065–1073.
- [EMA EPAR Certolizumab ottobre 2013]. Assessment report Cimzia (certolizumab) Procedure No. EMEA/H/C/001037/II/27 24 ottobre 2013. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001037/WC500159001.pdf (ultimo accesso ottobre 2015).
- [EMA EPAR Golimumab aprile 2011] Assessment Report For Simponi (golimumab) Procedure No.: EMEA/H/C/000992/II/0021 14 aprile 2011. Disponibile on line: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000992/WC500109156.pdf (ultimo accesso luglio 2013).
- [Fredriksson T 1978] Fredriksson T et al. Severe psoriasis: oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157: 38-44.
- [Fries JF 1980] Fries JF et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137-45.
- [Garrett S 1994] Garret S A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994 Dec;21 (12):2286-91.
- [Genovese MC 2007] Genovese MC et al. Safety and efficacy of adalimumab in treatment of patients with psoriatic arthritis who had failed disease modifying antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 2007;34(5):1040-50.
- [Gladman DD 2017] Gladman DD et al. Tofacitinib for Psoriatic Arthritis in Patients with an Inadequate Response to TNF Inhibitors. *N Engl J Med* 2017;377:1525-36.
- [Gladman DD 2018] Gladman DD, Kavanaugh A, Gomez-Reino JJ, et al. Therapeutic benefit of apremilast on enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: a pooled analysis of the PALACE 1–3 studies. *RMD Open* 2018;4:e000669. doi:10.1136/rmdopen-2018-000669.
- [Gossec L 2018] Gossec L et al. Minimal Disease Activity as a Treatment Target in Psoriatic Arthritis: A Review of the Literature. *The Journal of Rheumatology* 2018; 45 (1):6-13.
- [Gossec L, 2020] Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies:2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:700–712.
- [Griffiths CEM 2000] Griffiths CEM, Clark CM, Chalmers RJG, Li Wan Po A, Williams HC. A systematic review of treatments for severe psoriasis. *Health Technol Assess* 2000;4(40).
- [Healy PJ 2008] Healy PJ et al. Measuring Clinical Enthesitis in Psoriatic Arthritis: Assessment of Existing Measures and Development of an Instrument Specific to Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheum (Arthritis Care & Research)* 2008;59(5):686–91.
- [Heiberg MS 2007] Heiberg MS, et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1038–42.
- [Jacobs ME 2021] Jacobs ME et al. First-line csDMARD monotherapy drug retention in psoriatic arthritis: methotrexate outperforms sulfasalazine. *Rheumatology* 2021;60: 780–784.
- [Janta I 2015] Janta I, Martínez-Estupiñán L, Valor L, et al. Comparison between full and tapered dosages of biologic therapies in psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasound assessment. *Clin Rheumatol* 2015;34:935–42.
- [Jones G 2000] Jones G et al Interventions for treating psoriatic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3. Art.No:CD000212. DOI:10.1002/14651858.CD000212.
- [Kaltwasser JP 2004] Kaltwasser JP et al. Efficacy and Safety of Leflunomide in the Treatment of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50(6):1939–50.

- [Kavanaugh A 2009 GO REVEAL] Kavanaugh A et al. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor \square Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60(4):976-86.
- [Kavanaugh A 2012] Golimumab in Psoriatic Arthritis. One-Year Clinical Efficacy, Radiographic, and Safety Results From a Phase III, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism* 2012;64(8):2504-17.
- [Kavanaugh A 2013] Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. *Ann Rheum Dis* 2013;72(11):1777-85.
- [Kavanaugh A 2014] Kavanaugh A 2014 et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1020-6.
- [Kingsley GH 2012] Kingsley GH et al. A randomized placebo-controlled trial of MTX in PsA. *Rheumatology* 2012 Aug;51(8):1368-77.
- [Kristensen LE 2016] Kristensen LE, Lie E, Jacobsson LTH, et al. Effectiveness and feasibility associated with switching to a second or third TNF inhibitor in patients with psoriatic arthritis: a cohort study from southern Sweden. *J Rheumatol* 2016;43:81-7.
- [Kristensen LE 2022] Kristensen LE et al. Keiserman M, Papp K, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPsAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:225-231.
- [Kroon FPB 2015] Kroon FPB, van der Burg LRA, Ramiro S, Landewé RBM, Buchbinder R, Falzon L, van der Heijde D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD010952. DOI: 10.1002/14651858.CD010952.pub2.
- [Lukas C 2009] Lukas C et al. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:18-24.
- [Marchesoni A 2017] Marchesoni A et al. Recommendations for the use of biologics and other novel drugs in the treatment of psoriatic arthritis: 2017 update from the Italian Society of Rheumatology. *Clinical Experimental Rheumatology* 2017; 35: 991-1010.
- [McInnes IB 2013] McInnes IB et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):780-9.
- [McInnes IB 2015] McInnes IB et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386: 1137-46.
- [McInnes IB 2021] McInnes IB et al. Trial of Upadacitinib and Adalimumab for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2021;384:1227-39.
- [Mease PJ 2000] Mease PJ et al. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:385-90.
- [Mease PJ 2004] Mease PJ et al. Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety, efficacy, and effect on disease progression. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2264-72.
- [Mease PJ 2005 ADEPT] Mease PJ et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (10): 3279-89.
- [Mease PJ 2011] Mease PJ, Woolley JM, Bitman B, Wang BC, Globe DR, Singh A. Minimally important difference of Health Assessment Questionnaire in psoriatic arthritis: relating thresholds of improvement in functional ability to patient-rated importance and satisfaction. *J Rheumatol* 2011;38:2461-5.
- [Mease PJ 2013] Mease P. Is reduction or discontinuation of therapy an acceptable possibility in psoriatic arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:S59-62.
- [Mease PJ 2014] Mease PJ et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014;73:48-55.
- [Mease PJ 2015_a] Mease PJ et al. Effect of certolizumab pegol over 96 weeks in patients with psoriatic arthritis with and without prior antitumour necrosis factor exposure. *RMD Open* 2015;1:e000119. doi:10.1136/rmdopen-2015-000119.
- [Mease PJ 2015_b] Mease PJ et al. Secukinumab Inhibition of Interleukin-17A in Patients with Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2015;373:1329-39.
- [Mease PJ 2017_a] Mease PJ et al. Ixekizumab, an interleukin-17A specific monoclonal antibody, for the treatment of biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis: results from the 24-week randomised, double-blind, placebocontrolled and active (adalimumab)-controlled period of the phase III trial SPIRIT-P1. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 79-87.
- [Mease PJ 2017_b] Mease PJ et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo for Psoriatic Arthritis. *N Engl J Med* 2017;377:1537-50.

- [Mease PJ 2019] Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, et al. Etanercept and methotrexate as monotherapy or in combination for psoriatic arthritis: primary results from a randomized, controlled phase III trial. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1112–24.
- [Mease PJ 2020_a] Mease PG et al. A head-to-head comparison of the efficacy and safety of ixekizumab and adalimumab in biological-naive patients with active psoriatic arthritis: 24-week results of a randomised, open-label, blinded-assessor trial. *Ann Rheum Dis* 2020;79:123–131.
- [Mease PJ 2020_b] Mease PJ et al. Guselkumab in biologic-naive patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1126–36.
- [Mease PJ 2021] Mease PJ et al. Upadacitinib for psoriatic arthritis refractory to biologics: SELECT-PsA2. *Ann Rheum Dis* 2021;80:312–320.
- [Moverley A 2015] Moverley A, Coates L et al. A feasibility study for a randomised controlled trial of treatment withdrawal in psoriatic arthritis (removal of treatment for patients in remission in psoriatic arthritis (retreat (F))). *Clin Rheumatol* 2015;34:1407–12.
- [Nash P 2017] Nash P et al. Ixekizumab for the treatment of patients with active psoriatic arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: results from the 24-week randomised, double-blind, placebo-controlled period of the SPIRIT-P2 phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 2317–27.
- [Nash P 2018] Nash P, Ohson K, Walsh J et al. Early and sustained efficacy with apremilast monotherapy in biological-naive patients with psoriatic arthritis: a phase IIIB, randomised controlled trial (ACTIVE). *Ann Rheum Dis* 2018;77:690–698.
- [Nast A 2020] Nast A et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J EADV* 2020, 34, 2461–2498.
- [NICE TA 199] TA 199 (august 2010) Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis NICE technology appraisal guidance 199. <http://guidance.nice.org.uk/TA199/Guidance/pdf>.
- [NICE TA 220] TA 122 (april 2011) Golimumab for the treatment of psoriatic arthritis. NICE technology appraisal guidance 220. <http://guidance.nice.org.uk/TA220/Guidance/pdf>.
- [Östör A 2022] Östör A, Van den Bosch F, Papp K, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPAsKE 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2022;81:351–358.
- [Ranza R 1993] Ranza R et al. The Italian version of the Functional Disability Index of the Health Assessment Questionnaire. A reliable instrument for multicenter studies on rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11(2):123-8.
- [Revindran V 2008] A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying antirheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:855–59.
- [Ritchlin C 2014] Ritchlin C et al. Efficacy a safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis* 2014;73:990–999.
- [Rudwaleit M 2009] Rudwaleit M et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68:777–83.
- [Salvarani C 2001] Salvarani C et al. A Comparison of Cyclosporine, Sulfasalazine, and Symptomatic Therapy in the Treatment of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2001;28;2274-82.
- [Schoels M 2010] Schoels M, Aletaha D, Funovits J, et al. Application of the DAREA/DAPSA score for assessment of disease activity in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1441–7.
- [Schoels M 2016] Schoels M, Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Disease activity in psoriatic arthritis (PsA): defining remission and treatment success using the DAPSA score. *Ann Rheum Dis* 2016;75:811–818.
- [Sepriano A 2020] Sepriano A et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:760–770.
- [Singh JA 2019] Singh JA et al. 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2019; 71(1):5–32.
- [Soriano ER 2006] Soriano ER et al. Therapies for Peripheral Joint Disease in Psoriatic Arthritis. A Systematic Review. *J Rheumatol* 2006;33:1422-30.
- [Spadaro A 1995] Spadaro A et al. Comparison of cyclosporine A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:589–93.

- [Smolen JS 2023] Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;82:3–18.
- [Taylor W 2006] Taylor W et al. Classification Criteria for Psoriatic Arthritis. Development of New Criteria From a Large International Study. *Arthritis & Rheumatism* 2006;54(8):2665–73.
- [Thorlund K 2012] Thorlund K et al. Anti-tumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. *Biologics: Targets and Therapy* 2012;6:417–27.
- [Tucker L 2022] Tucker L et al. The 2022 British Society for Rheumatology guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologic and targeted synthetic DMARDs. *Rheumatology* 2022;61:e255–e266.
- [Vander Cruyssen B 2007] Vander Cruyssen B et al. Comparison of different outcome measures for psoriatic arthritis in patients treated with infliximab or placebo. *Ann Rheum Dis* 2007;66:138–40.
- [van der Heijde 2014] van der Heijde et al. Effect of different imputation approaches on the evaluation of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis: results of the RAPID-PsA 24-week phase III double-blind randomised placebo-controlled study of certolizumab pegol. *Ann Rheum Dis* 2014;73:233–37.
- [van der Heijde D 2018] van der Heijde D et al. 4-year results from the RAPID-PsA phase 3 randomised placebo-controlled trial of certolizumab pegol in psoriatic arthritis. *RMD Open* 2018;4:e000582. doi:10.1136/rmdopen-2017-000582.
- [van Mens LJJ 2018] van Mens LJJ, van de Sande MGH, van Kuijk AWR et al. Ideal target for psoriatic arthritis? Comparison of remission and low disease activity states in a real-life cohort. *Ann Rheum Dis* 2018;77:251–7.
- [Wendling D 2018] Wendling D et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. *Joint Bone Spine* 2018;85:275–284.
- [Wells AF 2018] Wells ASF et al. Apremilast monotherapy in DMARD-naive psoriatic arthritis patients: results of the randomized, placebo-controlled PALACE 4 trial. *Rheumatology* 2018;57:1253–63.
- [Willkens RE 1984] Willkens RE et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1984;27(4):376–81.

Allegato 1.

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - ARTRITE PERIFERICA

INDICE FUNZIONALE DI DISABILITÀ - *Health Assessment Questionnaire* (HAQ)
(Fries JF 1980 , validato da Ranza R, Marchesoni A 1993)

E' in grado di:		Ausili o attrezzi di cui ha necessità per le attività elencate a fianco(*)
LAVARSI E VESTIRSI		<ul style="list-style-type: none">• Bastone <input type="checkbox"/>• Passeggino <input type="checkbox"/>• Stampelle <input type="checkbox"/>• Sedia a rotelle <input type="checkbox"/>• Utensili speciali o su misura <input type="checkbox"/>• Sedie speciali o su misura <input type="checkbox"/>• Attrezzi usati per vestirsi (aggancia-bottoni, chiudi cerniera, calzascarpe ecc.) <input type="checkbox"/>• Sedile alto per toilette <input type="checkbox"/>• Sedile per vasca da bagno <input type="checkbox"/>• Apribarattolo (per barattoli già aperti in precedenza) <input type="checkbox"/>• Asse per vasca da bagno <input type="checkbox"/>• Braccio allungabile da usarsi nel bagno <input type="checkbox"/>• Altro (specificare <input type="checkbox"/>.....
1) vestirsi da solo, allacciarsi le scarpe e abbottonarsi gli abiti?		
2) lavarsi i capelli?		
ALZARSI		
3) alzarsi da una sedia senza braccioli?		
4) entrare ed uscire dal letto?		
MANGIARE		
5) tagliare la carne?		
6) portare alla bocca una tazza o un bicchiere pieni?		
7) spezzare il pane con le mani?		
CAMMINARE		
8) camminare su un terreno in piano?		
9) salire cinque gradini?		
IGIENE		
10) lavare ed asciugare ogni parte del proprio corpo?		
11) fare un bagno nella vasca?		
12) sedersi ed alzarsi dal water?		
PRENDERE		
13) prendere e tirar giù un oggetto di un chilo (un sacchetto di zucchero) da un ripiano posto appena sopra la testa?		
14) chinarsi e raccogliere un indumento caduto a terra?		
APRIRE		
15) aprire la portiera della macchina?		
16) svitare il coperchio di un barattolo già aperto in precedenza?		
17) aprire e chiudere i rubinetti?		
ATTIVITÀ VARIE		
18) andare a fare la spesa?		
19) entrare ed uscire dalla macchina?		
20) fare lavoretti domestici o passare con lucidatrice o aspirapolvere?		

PUNTEGGIO DA INDICARE:

0 = sì, senza difficoltà

1 = con qualche difficoltà

2 = con molta difficoltà (il paziente deve utilizzare particolari strumenti **(*)** o ha necessità di aiuto)

3 = assolutamente no

INDICE FUNZIONALE

Si calcola facendo la somma del peggio punteggio di ciascun gruppo (punteggio totale massimo 24) diviso per 8.

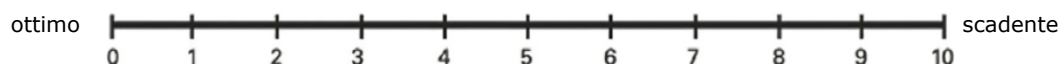
0.0 - 1.0 = DEFICIT LIEVE 1.1 - 2.0 = DEFICIT MODERATO 2.1 - 3.0 = DEFICIT GRAVE

Allegato 2.

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - ARTRITE PERIFERICA

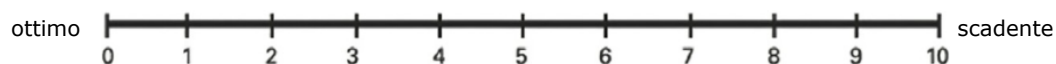
Valutazione globale del paziente (PaGA)- Scala Analogico Visiva (da 1 a 10 cm)

Indichi sulla linea il punto che descrive meglio il suo stato di salute complessivo durante la scorsa settimana



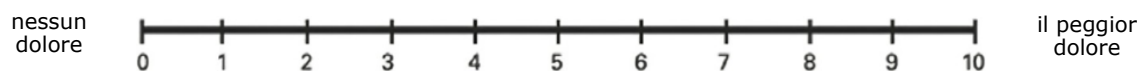
Valutazione globale del medico (PhGA)- Scala Analogico Visiva (da 1 a 10 cm)

indichi sulla linea il punto che descrive meglio lo stato di salute complessivo del suo paziente durante la scorsa settimana.



Scala Analogico Visiva (VAS) del dolore

indichi sulla linea il punto che descrive meglio il suo dolore durante la scorsa settimana.



DA 1 A 4 L'INTENSITÀ DEL **DOLORE** È DEFINITA **LIEVE**,

DA 4 A 6 **LIEVE-MODERATO**,

DA 6 A 10 **MODERATO-SEVERO**.

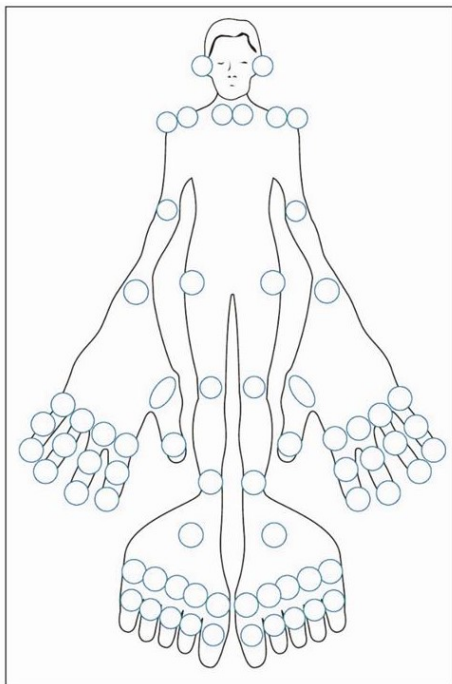
- ◆ Le misurazioni più valide ed aderenti alla realtà sono rappresentate dalla **media dei valori di tre misurazioni quotidiane di dolore attuale**, o, in caso di impossibilità ad eseguire ripetuti monitoraggi nella giornata, dalla **rilevazione del dolore di maggiore intensità**.

Allegato 3.

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - ARTRITE PERIFERICA

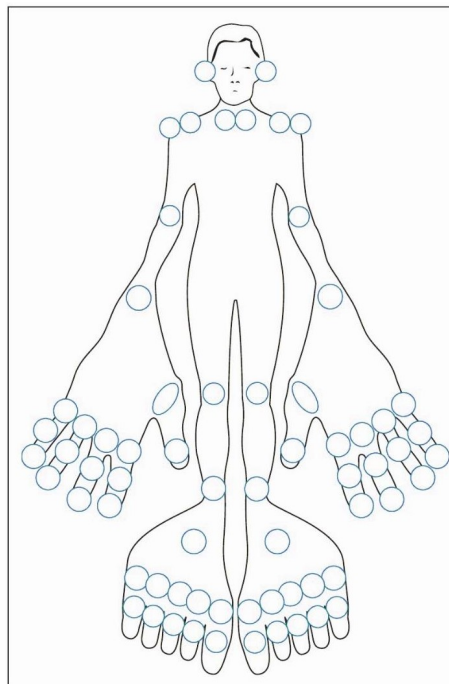
DAPSA (*Disease Activity in PSoriatic Arthritis*) **index** (Schoels M 2010, Schoels M 2016)

Articolazioni dolenti



1. Conta delle articolazioni dolenti (0-68), TJ

Articolazioni tumefatte

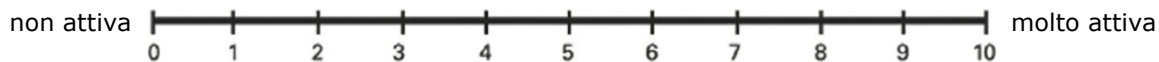


2. Conta delle articolazioni tumefatte (0-66),SJ

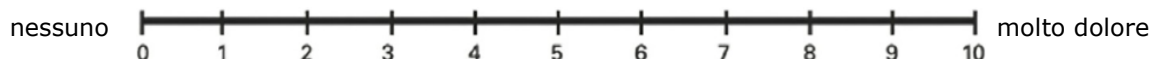
3. PCR (mg/dl): _____

4. Valutazione del paziente su attività di malattia e dolore

- durante l'ultimo fine settimana da 0 a 10 quanto è stata attiva la sua malattia?



- che punteggio può attribuire al dolore articolare dell'ultima settimana



DAPSA = TJ + SJ + PCR + attività di malattia + dolore =

Attività di malattia: 0 -4-remissione; 5 -14 bassa; 15 -28 moderata; > 28 alta attività.

Allegato 4.

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - ARTRITE PERIFERICA

MDA (Minimal Disease Activity) e VLDA (Very Low Disease Activity)

(Coates LC, Fransen J 2010)

N° articolazioni dolenti	≤ 1
N° articolazioni infiammate	≤ 1
PASI o BSA	≤ 1 ≤ 3
Valutazione del dolore (scala VAS 100mm)	≤ 15
Patient Global Activity (scala VAS 100mm)	≤ 20
HAQ	$\leq 0,5$
N° punti dolenti dell'entesi	≤ 1
PASI: indice di gravità e di area della psoriasi; BSA: area superficie corporea; VAS: scala analogica; HAQ: questionario di valutazione qualità dello stato di salute;	

Il grado di attività di malattia viene definito come **Minimal Disease Activity (MDA)** quando sono soddisfatti 5 criteri su sette e come **Very Low Disease Activity (VLDA)** quando vengono soddisfatti tutti e 7 i criteri.

Allegato 5.

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - SPONDILITE PSORIASICA

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

<http://basdai.com/BASDAI.php>

Indichi su ogni linea il punto che corrisponde all'intensità dei sintomi percepiti nello svolgere le sue attività quotidiane nella settimana appena passata. (scala da 1 assente a 10 molto intenso)

1. Grado di affaticamento/stanchezza avvertito

assente _____ molto intenso

2. Grado di dolore alla schiena, al collo e all'anca

assente _____ molto intenso

3. Grado di dolore alle articolazioni diverse da quelle del collo, schiena o anche

assente _____ molto intenso

4. Grado di fastidio che ha provato nei punti che risultano dolorosi al tatto o alla pressione.

assente _____ molto intenso

5. Intensità della rigidità provato a momento del risveglio

assente _____ molto intensa

6. Indica la durata della rigidità presente la mattina al risveglio (in minuti/ore)

0 1/2 1 1 1/2 2 o più ore

Media di 5 e 6

Totale di 1+2+3+4
+ media tra 5 e 6

punteggio TOTALE/5

Calcolo del punteggio BASDAI

Il punteggio viene calcolato con l'aiuto di un righello.

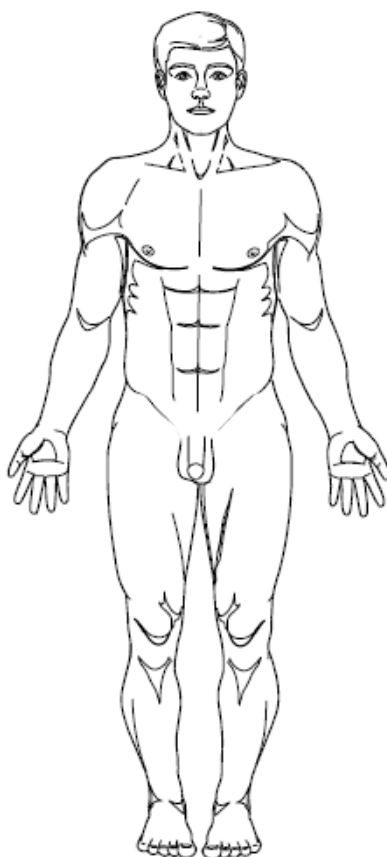
La media delle misurazioni dei quesiti 5 e 6 viene sommata con il punteggio ottenuto dalla somma dei punti riferiti ai quesiti da 1 a 4. Il totale viene poi diviso per 5.

Più alto è il punteggio totale ottenuto più grave il grado di disabilità determinato dalla malattia.

Allegato 6 .

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - PSORIASI

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) (Fredriksson T 1978)



	Testa (T)	Arti superiori (AS)	Tronco (TR)	Arti inferiori (AI)
Eritema				
Infiltrazione				
Desquamazione				
Area				

PER ERITEMA, INFILTRAZIONE E DESQUAMAZIONE:

- 0 = assente
- 1 = leggero
- 2 = moderato
- 3 = marcato
- 4 = molto marcato

PER AREA:

- 1 = < 10%
- 2 = 10-29%
- 3 = 30-49%
- 4 = 50-69%
- 5 = 70-89%
- 6 = 90-100%

PASI = 0,1 (ET+IT+DT) AT + 0,2 (EAS+IAS+DAS) AAS + 0,3 (ETR+ITR+DTR) ATR + 0,4 (EAI+IAI+DAI) AAI

Allegato 7.

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - PSORIASI

Dermatology Life Quality Index (DLQI) (Baranzoni N 2007)

1.	Negli ultimi 7 giorni, ha avuto prurito, dolore, o sensazioni di bruciore alla pelle?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Negli ultimi 7 giorni, si è sentito/a imbarazzato/a o a disagio a causa dei suoi problemi alla pelle?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato fastidi per fare la spesa , occuparsi della casa (o del giardino)?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>
4.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influenzato la scelta dei vestiti da indossare?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>
5.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle hanno influito sulle sue attività con gli altri , o di tempo libero ?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>
6.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno reso difficile praticare sport ?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>
7.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno impedito completamente di lavorare o di studiare ?	Sì No	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>
	Se ha risposto "no": negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà nel lavoro o nello studio ?	Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà con il/la suo/a compagno/a , con gli amici intimi o con i parenti ?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>

(segue)

Allegato 7.

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - PSORIASI

(segue) **Dermatology Life Quality Index (DLQI)** (Baranzoni N 2007)

9.	Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà di carattere sessuale?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>
10.	Negli ultimi 7 giorni, la cura per la pelle le ha dato problemi, per esempio portandole via del tempo o sporcando in casa?	Moltissimo Molto Un po' Per niente	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/>

Si prega di controllare di aver risposto ad ogni domanda. Grazie

PUNTEGGIO

3 = moltissimo
2 = molto
1 = un po'
0 = per niente
0 = domande non risposte
3 = risposta positiva a domanda n. 7

DLQI: SOMMA DEI PUNTI DI OGNI SINGOLA RISPOSTA (0-30)

Più alto è il punteggio, maggiore è la compromissione della qualità della vita

NON RILEVANTE = 0-1

POCO RILEVANTE = 2-5

RILEVANTE = 6-10

MOLTO RILEVANTE = 11-20

ESTREMAMENTE RILEVANTE = 21-30