

Linee guida terapeutiche / **1**

Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave

*con particolare riferimento
ai farmaci biotecnologici*

aggiornamento di Luglio 2023

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

Direzione Generale Cura della persona, Salute e Welfare

Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia RER

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)
Lasagni C. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)
Motolese A. (Azienda USL di Reggio Emilia)
Patrizi A. (Professore Alma Mater Università di Bologna)
Piraccini B.M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Bologna)

Metodologia e coordinamento

Marata A.M. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)
Pasi E. (Servizio Assistenza Territoriale-Area Farmaco e Dispositivi Medici)

Linee guida terapeutiche n.1 - 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 Valutazione del Farmaco e Dispositivi Medici del Servizio Assistenza Territoriale. .

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici. Linee guida terapeutiche n.1. 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. 94: Linee guida terapeutiche/1. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici", si è reso necessario per la disponibilità in commercio 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.

Scopo del presente documento è di individuare criteri condivisi di uso appropriato dei farmaci biotecnologici (per semplicità definiti in seguito biologici) nel trattamento della psoriasi nell'adulto sulla base delle migliori evidenze disponibili e del loro profilo beneficio-rischio.

Il documento limita l'attenzione al trattamento della psoriasi cronica a placche con farmaci sistemici rimborsati dal SSN e non si occupa di terapia topica.

Il documento non riguarda altre forme di psoriasi come la psoriasi pustolosa, la eritrodermia psoriasica e la psoriasi guttata.

Le raccomandazioni sono state prodotte da un gruppo di lavoro multidisciplinare, composto da rappresentanti delle figure cliniche coinvolte nel percorso di cura della psoriasi cronica a placche col supporto metodologico dell'Area Valutazione del Farmaco e Dispositivi Medici del Servizio Assistenza Territoriale della Regione Emilia Romagna e sono rivolte a tutti i professionisti sanitari della Regione E.R. che prescrivono farmaci per il trattamento della Psoriasi cronica a placche.

Il gruppo di lavoro ha scelto di mantenere un approccio per quesiti e risposte in forma di raccomandazioni d'uso o linee di indirizzo.

I quesiti individuati dal Panel sono:

Quesito 1. Cosa si intende per psoriasi cronica a placche Quali criteri si utilizzano per la sua diagnosi ?	pag. 5
Quesito 2. Come definire la gravità della psoriasi cronica a placche? Quali sono i fattori prognostici di gravità?	pag. 7
Quesito 3. Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica Quando iniziare un trattamento con farmaci sistemici ? Come definire la risposta al trattamento sistemico ?	pag. 9
Quesito 4. Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici ?	pag. 20
Quesito 5. Esistono criteri di scelta tra i farmaci biologici Quali i dati di sicurezza ?	pag. 23
Quesito 6. Qual è il posto in terapia di apremilast ? Quali i dati di sicurezza?	pag. 40
Quesito 7. Quali farmaci possono essere utilizzati in associazione ai farmaci biologici ?	pag. 43
Quesito 8. Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con farmaco biologico in caso di risposta positiva?	pag. 44
Quesito 9. Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico?	pag. 46
Bibliografia	pag. 48
Allegati	pag. 53

Abbreviazioni

aa =anni	IL = interleuchina
ADA = adalimumab	INF = infliximab
AIFA = Agenzia Italiana del Farmaco	IXE = ixekizumab
anti-TNF α = inibitore del fattore di necrosi tumorale alfa	LG = line guida
BDL = brodalumab	MTX = metotrexate
bDMARDs = farmaci biotecnologici modificanti la malattia	P = placebo
BKZ = bimekizumab	PASI = <i>Psoriasis Area and Severity Index</i>
BSA= <i>Body Surface Area</i>	paz = pazienti
csDMARDs = farmaci convenzionali di sintesi modificanti la malattia	sPGA= <i>static Physician's Global Assessment</i>
CSA = ciclosporina	PUVA = psoraleni e UV-A
CZP = certolizumab pegol	Q2W = ogni 2 settimane
DLQI = <i>Dermatology Life Quality Index</i>	Q4W = ogni 4 settimane
DMF = dimetilfumarato	Q8W = ogni 8 settimane
EA = eventi avversi	RIS = risankizumab
EMA = <i>European Medicines Agency</i>	sc = via sottocutanea
ETA = etanercept	SEC = secukinumab
FAEs =esteri dell'acido fumarico	sett. = settimana
GdL = gruppo di lavoro	SSN = Servizio Sanitario Nazionale
GUS = guselkumab	TIL = tildrakizumab
	UST = ustekinumab
	vs = versus

Quesito 1

Cosa si intende per psoriasi cronica a placche? Quali criteri si utilizzano per la sua diagnosi?

DEFINIZIONE

Il GdL, in accordo con le principali Linee guida italiane ed europee, definisce la Psoriasi a placche come una malattia infiammatoria della pelle caratterizzata dalla presenza di lesioni eritemato-desquamative, principalmente a livello di gomiti, ginocchia, sacro e cuoio capelluto che impatta notevolmente sulla qualità della vita dei pazienti. Il suo decorso è cronico o cronico recidivante e in alcuni casi le riaccensioni di malattia sono repentine, evolutive e imprevedibili.

Ha un'eziologia in gran parte sconosciuta che dipende dall'interazione di fattori genetici ed ambientali; è una malattia a patogenesi immunomediata.

La Psoriasi a placche colpisce il 2-3% della popolazione italiana e si può manifestare in qualsiasi periodo della vita con la stessa incidenza fra uomini e donne.

La diagnosi è prevalentemente clinica anche se in alcuni casi può essere di ausilio la biopsia cutanea.

La psoriasi è una malattia cutanea immunomediata a carattere cronico recidivante con notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti affetti. Esistono diverse manifestazioni cliniche della psoriasi (Griffiths CE 2007). Per psoriasi a placche si intende la variante clinica più frequente, caratterizzata dalla presenza di una o più lesioni in qualsiasi sede cutanea.

La placca psoriasica si presenta variamente infiltrata e con superficie eritemato squamosa; l'infiltrazione, l'eritema e la desquamazione possono variare da lesione a lesione nello stesso paziente e da paziente a paziente a seconda della gravità della patologia.

La prevalente localizzazione in aree specifiche ne configura alcune varianti cliniche quali la psoriasi palmo-plantare, la psoriasi delle pieghe e la psoriasi delle regioni seborroiche (cuoio capelluto, volto, regione sternale ed interscapolare). La psoriasi colpisce anche gli annessi cutanei e tra questi la localizzazione ungueale è molto frequente.

Le lesioni psoriasiche possono essere completamente asintomatiche o più spesso pruriginose ed urenti.

Il decorso della patologia è spesso cronico e stabile. In questi pazienti, in caso di remissione spontanea o indotta da trattamenti terapeutici, le placche tendono comunemente a ripresentarsi con una certa ciclicità pur non lasciando esiti permanenti o irreversibili. In altri pazienti le manifestazioni cutanee sono repentine ed evolutive rendendo il decorso spesso imprevedibile.

La psoriasi a placche, che colpisce il 2-3% della popolazione italiana (Vena GA 2010) si può manifestare in qualsiasi periodo della vita con la stessa incidenza fra uomini e donne.

Un recente studio ha osservato che mediamente gli uomini sono colpiti da forme più gravi della malattia rispetto all'altro sesso (Hagg D 2013).

I pazienti con psoriasi hanno un rischio maggiore di incorrere in altre malattie croniche importanti come l'artrite psoriasica, patologie metaboliche, cardiovascolari, ansia, depressione, malattie croniche infiammatorie intestinali ecc. (Boehncke WH 2015). Nella maggioranza dei casi il quadro cutaneo precede quello articolare. In Italia si stima che un terzo della popolazione affetta da psoriasi presenta o potrà sviluppare un'artrite psoriasica.

La sua eziologia è in gran parte sconosciuta, dipendente dall'interazione di fattori genetici (familiarità) ed ambientali (infezioni, farmaci, traumi e stress psico-fisico) e certamente immunomediata con il coinvolgimento prevalente dei linfociti T che rilasciando citochine pro-infiammatorie stimolano la proliferazione cutanea dei cheratinociti.

La diagnosi della psoriasi a placche è prevalentemente clinica, tuttavia in alcuni casi può essere di ausilio la biopsia cutanea.

Dopo aver considerato le 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 Linee Guida:

- LG europee *EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris* (Nast A 2020).
- LG italiane che ricalcano le europee per quanto riguarda la metodologia e la revisione sistematica della letteratura (Gisondi P 2017_1)

- LG della *British Association of Dermatology* (BAD) per la terapia biologica nella psoriasi (Smith CH 2017, Smith CH 2020).

Tutti i documenti selezionati presentano una revisione sistematica della letteratura, una strategia di ricerca sui principali database (MEDLINE, EMBASE, *Cinhal* e *The Cochrane Library*), la definizione del livello delle evidenze ed il grading delle raccomandazioni ma solo la LG BAD è stata elaborata da un GdL multidisciplinare e soddisfa quindi tutti i requisiti necessari per essere considerata metodologicamente corretta.

Le LG europea ed italiana sono in realtà documenti di *Consensus* che esprimono il parere degli specialisti coinvolti nella gestione del paziente con psoriasi cronica a placche.

Dato che nella pratica clinica corrente i professionisti adottano prevalentemente le indicazioni delle *Consensus* europea ed italiana, il GdL ha ritenuto opportuno considerare anche tali documenti.

I suddetti documenti definiscono gli obiettivi da perseguire nella cura della malattia, i fattori che possono influenzarne la gravità, le indicazioni al trattamento sistemico con csDMARDs o bDMARDs, i criteri per il loro monitoraggio e per definire la risposta terapeutica.

Quesito 2

Come definire la gravità della psoriasi cronica a placche? Quali sono i fattori prognostici di gravità ?

DEFINIZIONE

Il giudizio di gravità comporta la valutazione dell'entità delle manifestazioni cliniche e del loro impatto sulla vita del paziente.

Vi è un accordo generale a considerare l'indice **PASI** o la superficie corporea interessata **BSA** come indici di gravità clinica della malattia.

L'indice di qualità di vita come il **DLQI** è quello più frequentemente usato e dovrebbe essere impiegato in combinazione con i due indici sopra richiamati.

Viene comunemente definita "**moderata - grave**" una psoriasi cronica a placche con valori persistentemente elevati di:

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

Motivazioni e commenti del gruppo di lavoro

Gli elementi principali che determinano la gravità della malattia sono: l'estensione della patologia, la sede delle lesioni, il grado di infiammazione e i sintomi, la risposta al trattamento, la durata della malattia e l'impatto sulla qualità della vita.

Non esiste un unico strumento di valutazione dell'attività di malattia che contenga tutti questi elementi e i diversi indici descritti in letteratura sono stati sviluppati per lo più nell'ambito di studi clinici con lo scopo di valutare l'efficacia dei farmaci impiegati nel trattamento di questa malattia e, in alcuni casi, di permettere la loro approvazione da parte degli enti regolatori

I principali sono:

- *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) (Fredriksson T 1978)
- *Body Surface Area* (BSA)
- *Physician's Global Assessment* (PGA) (Robinson A 2012)
- *Dermatology Life Quality Index* (DLQI) (Finlay AY 1994, Baranzoni N 2007)

Il PASI è un indice che correla i segni e sintomi locali della psoriasi con l'estensione della malattia. Si tratta di una valutazione della presenza, in quattro zone del corpo (testa, arti superiori, tronco, arti inferiori), di 3 segni clinici (eritema, infiltrazione e desquamazione), su una scala da 0 a 4 (dove 0= assente e 4= presenza molto marcata).

Questi segni vengono poi valutati in base all'area cutanea coinvolta, su una scala da 1 a 6, dove 1=<10% e 6= 90-100% di superficie coinvolta (*per il calcolo del PASI vedi allegato 1*).

Il BSA misura la superficie cutanea interessata dalla psoriasi.

Il PGA consente di stimare la gravità della malattia, in un preciso momento, attraverso la valutazione degli stessi segni clinici considerati dal PASI (eritema, infiltrazione e ispessimento della cute). Lo score permette una valutazione statica di tutte le lesioni su una scala da 0 a 6 punti dove PGA=0 indica nessuna lesione e PGA=6 lesioni gravi.

Viene utilizzato prevalentemente negli studi clinici per valutare l'efficacia dei farmaci in quanto richiesto dalle agenzie regolatorie (FDA ed EMA CHMP/EWP/2454/02 2004)

Il DLQI è uno strumento validato per valutare l'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente (Hongbo Y, 2005). Esso consiste in un questionario compilato dal paziente con dieci domande per misurare quanto i problemi di pelle hanno influito sulle attività quotidiane e di relazione sociale negli ultimi sette giorni. Il punteggio è compreso fra 0 e 30; più è alto, maggiore è la compromissione della qualità della vita del paziente (*vedi allegato 2*).

Il DLQI dovrebbe essere impiegato in combinazione con i due indici precedenti PASI e BSA (Naldi L 2014).

Gli score PASI, BSA, PGA e DLQI sono inoltre raccomandati dalle LG EMA sulla conduzione degli studi clinici per valutare l'efficacia di

nuovi farmaci per il trattamento della psoriasi da parte degli sperimentatori e dei pazienti (DLQI)(CHMP/EWP/2454/02 corr 2004)

Rispetto al grado di attività della psoriasi, non esiste attualmente una definizione validata e condivisa da tutta la comunità scientifica sulla definizione di forma lieve, moderata e grave.

Il GdL per la valutazione del grado di attività di malattia è concorde nell'utilizzare

gli score PASI o BSA in considerazione del fatto che non esiste un unico strumento validato, che ad oggi sono gli indici richiesti dall'Agenzia Regolatoria Europea nelle linee-guida per la conduzione degli studi clinici sui farmaci indicati nel trattamento della psoriasi e che vi è un accordo generale dei clinici dermatologi a considerare questi indici in quanto rappresentano gli score più semplici e più diffusi nella pratica clinica.

Oltre ai sopracitati indici il GdL suggerisce l'uso del questionario DLQI per la valutazione della qualità della vita.

Va precisato, che l'uso dei sopracitati strumenti permette una valutazione statica della gravità clinica del paziente. Sarebbe pertanto auspicabile considerare anche la durata della malattia, la presenza di eventuali peggioramenti repentini e la resistenza a precedenti terapie.

Sulla base di più recenti dati di letteratura, la distinzione fra forme moderate e gravi, riportata nel precedente documento Regionale, risulta superata poiché non modifica le scelte terapeutiche.

Il GdL, quindi, tenuto conto degli elementi sopra richiamati e in accordo con i principi delle LG europee ed italiane, condivide la seguente definizione:

"*psoriasi moderata - grave*" è una psoriasi cronica a placche con valori di PASI ≥ 10 o BSA ≥ 10 e DLQI ≥ 10 , persistentemente elevati per oltre sei mesi. Può essere definita "*moderata - grave*" anche la psoriasi che presenta un PASI o BSA inferiori a 10, se associati a lesioni al volto o palmo-plantari o ungueali o genitali in presenza di DLQI ≥ 10 .

Quali sono i fattori prognostici di gravità ?

A prescindere dalla gravità ed evoluzione clinica intrinseci alla patologia stessa (quali familiarità ed esordio precoce), alcuni fattori (endogeni e/o esogeni) possono incidere sulla progressione della malattia e ridurre l'efficacia delle terapie; sarebbe quindi opportuno identificarli ed ove possibile correggerli. Tali fattori sono rappresentati principalmente dal fumo, consumo di alcolici, sovrappeso, sindrome metabolica e depressione (Naldi L 2014).

Quesito 3

**Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica?
Quando iniziare un trattamento con farmaci sistemici ?
Come definire la risposta al trattamento sistemico ?**

RACCOMANDAZIONE

Il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che gli obiettivi generali di un trattamento terapeutico siano rappresentati da una riduzione dello score PASI considerata clinicamente rilevante e da un miglioramento della qualità di vita del paziente valutata con il questionario DLQI.

Tali obiettivi insieme alla scelta della strategia terapeutica dovrebbero essere condivisi con il paziente.

Un trattamento sistemico è da considerare nei casi di psoriasi cronica a placche con:

- PASI \geq 10 o BSA \geq 10%, oppure
- DLQI \geq 10 (PASI $<$ 10 e BSA $<$ 10) se associato a lesioni al viso o a lesioni palmari, plantari, ungueali o genitali, oppure
- DLQI \geq 10 (PASI $<$ 10 e BSA $<$ 10) in presenza di una mancata risposta al trattamento topico, o quando proponibile, al trattamento con fototerapia (UVB a banda stretta o balneo PUVA) .

Per la valutazione della risposta ad un trattamento sistemico considerato adeguato (per dosi e durata), il GdL è d'accordo di utilizzare:

- il PASI₇₅ vale a dire un miglioramento del 75% del PASI iniziale dopo un trattamento come indicatore da raggiungere per definire una terapia efficace;
- il mancato raggiungimento del PASI₅₀ definisce una terapia inefficace ed è il parametro da considerare per un cambio di trattamento.

Risposte terapeutiche comprese tra il PASI₅₀ e PASI₇₅ associate ad un DLQI \leq 5, se apprezzate dal paziente, possono essere considerate accettabili.

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 ribadisce l'opportunità di proporre il metotrexate (MTX) come farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni specifiche.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Gli obiettivi generali del trattamento terapeutico attualmente accettati e riconosciuti come clinicamente rilevanti dalla comunità scientifica sono il raggiungimento di almeno un PASI₇₅ ed un miglioramento della qualità di vita indicato da un DLQI $<$ 5; tali obiettivi dovrebbero essere concordati con il paziente. Inoltre la scelta della strategia terapeutica dovrà tener conto delle esigenze e/o preferenze del paziente.

Obiettivo ottimale del trattamento è ottenere la remissione clinica definita come il raggiungimento di almeno di PASI₉₀ e/o un residuo PASI \leq 2 (attività minima di malattia) mantenendola nel tempo con un profilo accettabile di tossicità. 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 GdL concordando con le LG italiane ed europee ritiene accettabile iniziare un trattamento sistemico **sia nei casi di psoriasi cronica a placche moderata-grave** (PASI \geq 10 o BSA \geq 10) sia in presenza di un

DLQI $>$ 10 (PASI $<$ 10 e BSA $<$ 10) a fronte di localizzazioni particolarmente fastidiose ed invalidanti come in caso di lesioni al viso o a lesioni palmari, plantari, ungueali o genitali sia in caso di DLQI \geq 10, PASI $<$ 10 e BSA $<$ 10 e mancata risposta al trattamento topico o al trattamento con fototerapia.

I farmaci sistemici non biologici disponibili in caso di mancata risposta al trattamento topico o con UV sono:

- metotrexate (MTX),
- acitretina
- ciclosporina (CSA),
- PUVA terapia,
- dimetilfumarato (DMF)
- apremilast (*vedi quesito 6*)

La scelta tra i trattamenti nel singolo paziente dipenderà dall'età, dal sesso, dalle eventuali patologie associate e dall'anamnesi farmacologica.

Rispetto alla scelta del singolo farmaco, il GdL ha analizzato le evidenze disponibili e le raccomandazioni delle principali LG e ha definito il ruolo in terapia dei farmaci di riferimento.

In particolare il GdL ha concordato sulla opportunità di proporre il metotrexate come farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni specifiche.

METOTREXATE (MTX)

MTX (acido 4-amino-10-metilfolico) è un analogo dell'acido folico che agisce come suo antagonista attraverso l'inibizione competitiva dell'enzima diidrofolato riduttasi per una maggiore affinità per l'enzima rispetto al substrato naturale, acido diidrofolico. Blocca dunque la conversione dell'acido diidrofolico a tetraidrofolico. Ne consegue l'inibizione della biosintesi della timina e delle basi puriniche bloccando la formazione del DNA.

Nella psoriasi MTX ha una attività antiproliferativa e immunomodulatoria.

È attivo sulla psoriasi a placche e sulle forme di psoriasi pustolosa, eritrodermica e sull'artrite psoriasica.

Tabella 1. Metotrexate: sintesi delle modalità di impiego e dei principali esami raccomandati prima e durante il trattamento (secondo RCP)

Via di somministrazione	Orale, sottocutanea, intramuscolare. La via sottocutanea è quella preferibile.
Dosaggio iniziale	7,5 -15 mg una volta alla sett.
Dosaggio di mantenimento	7,5 -25 mg una volta alla sett.
Risposta clinica	6-8 sett.
Supplementazione di folati	5 mg di acido folico 24 ore dopo l'assunzione del MTX
Sicurezza in corso di intervento chirurgico	Può essere continuato in modo sicuro nel periodo peri-operatorio in occasione di interventi ortopedici elettivi.
Principali esami da eseguire	
Prima di iniziare il trattamento:	
Emocromo, funzionalità epatica, creatinina, test di gravidanza, HBV, HCV.	
Controlli periodici di:	
Emocromo (dopo una sett. dall'avvio e poi su decisione clinica), funzionalità epatica, creatinina, test di gravidanza.	

Una sintesi generale delle modalità di impiego degli esami raccomandati prima e durante il trattamento è presentata nella **Tabella 1**.

Le controindicazioni a MTX, le sue principali reazioni avverse e le principali interazioni farmacologiche sono illustrate nella **Tabella 2**.

Benefici del trattamento

MTX è stato introdotto nella terapia della psoriasi all'inizio degli anni '70 in assenza di studi clinici che rispondano ai criteri metodologici attualmente richiesti per documentarne l'efficacia e la sicurezza (Weinstein GD 1971).

Tabella 2. Metotrexate: controindicazioni, principali reazioni avverse e interazioni farmacologiche (secondo RCP)

Controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> Infezioni gravi Epatopatie gravi Sindromi da immunodeficienza manifeste o evidenziate da indagini di laboratorio Insufficienza renale (VFG <20ml/min)* Alterazioni ematologiche importanti con piastrinopenia e/o leucopenia** Abuso di alcool Ulcere del cavo orale e storia di ulcera gastrointestinale attiva Vaccinazione con vaccini vivi. Gravidanza e allattamento
<p>L'impiego di MTX può causare effetti teratogeni sia per l'ovulo sia per gli spermatozoi, morte fetale, embriotossicità e aborto. Le donne in età feconda non devono iniziare la terapia con MTX fino a quando non sia stato escluso uno stato di gravidanza; inoltre devono essere esaurientemente informate circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con MTX si instauri una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento con tale farmaco, la gravidanza deve essere evitata.</p> <p>Le donne in età fertile trattate con MTX devono adottare adeguate misure contraccettive durante il trattamento e per almeno 6 mesi dopo la sospensione del farmaco. Per gli uomini viene raccomandata a titolo precauzionale la stessa modalità di comportamento</p> <p>I pazienti devono essere informati in merito all'importanza di rispettare le assunzioni una volta alla sett..</p> <p>Il medico prescrittore deve specificare il giorno di assunzione sulla prescrizione.</p> <p>(RCP aggiornato da Decisione CE del 16 maggio 2018)</p>
Principali reazioni avverse
<p>Molto comuni ($\geq 1/10$): stomatite, dispepsia, nausea, perdita di appetito, transaminasi elevate.</p> <p>Comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$): cefalea, stanchezza, insonnia, ulcere orali, diarrea, polmonite, alveolite/polmonite interstiziale spesso associata a eosinofilia, esantema, eritema, prurito.</p> <p>Per le reazioni avverse rare e molto rare fare riferimento al <i>Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto</i> (RCP)</p>
Principali interazioni farmacologiche
Alcool, sulfonamidi, cloramfenicolo, ketoprofene, acitretina, tetracicline, ciprofloxacina, ipoglicemizzanti, diuretici

* per valori di VFG compresi fra 20-50 ml/min la dose deve essere ridotta del 50% ed il paziente monitorato con cura

** Se leucociti $< 3.000/mm^3$ o neutrofili $< 1.000/mm^3$ o piastrine $< 50.000/mm^3$ ridurre i dosaggi o sospendere il farmaco.

Solo successivamente, sono stati condotti studi clinici controllati di utilizzo del farmaco di qualità accettabile dove MTX si è confrontato con P o con controlli attivi (Wilkins RF 1984, Heydendael VM 2003).

Una recente **revisione sistematica** della letteratura ha valutato l'efficacia e la sicurezza di MTX nel trattamento della psoriasi rispetto agli studi disponibili (West J 2016).

Sono stati selezionati 11 RCT (n= 937 paz.) che soddisfano i criteri predefiniti (disegno degli studi e analisi del rischio di bias con me-

todo Cochrane) e nella maggior parte di loro MTX si è confrontato con altri trattamenti sistemici. L'esito di efficacia valutato dalla revisione era la riduzione del 75% dello score PASI dopo 12-16 sett. di terapia con MTX, utilizzato secondo schemi di dosaggio flessibili (5 mg-25 mg/sett.) adattati alla tollerabilità ed efficacia nel singolo paziente.

Risultati della revisione

Nonostante l'eterogeneità degli RCT inclusi nella revisione (differente disegno, piccolo numero di paz), la percentuale di paz che ha raggiunto il PASI₇₅ con MTX è risultata essere del 45,2% [IC95% 34,1%-60,0%] e quella per il P del 4,4% [IC95% 3,5%-5,6%].

MTX viene somministrato per via orale o sc a dosi variabili da 7,5 mg a 22,5 mg una volta alla sett.

Lo **studio METOP** ha valutato un regime di intensificazione della dose di MTX per via sc (Warren RB 2017).

In questo RCT 120 paz con psoriasi da circa 12 aa e malattia da moderata a grave (PASI \geq 10 e BSA di circa 20) sono stati randomizzati a ricevere MTX ad una dose *start* di 17,5 mg/sett per via sc (n=91 paz.) oppure P (n=29 paz.), nelle prime 16 sett. Nelle successive 36 sett. lo studio proseguiva in aperto e i paz in P venivano trasferiti a MTX. Il disegno dell'RCT prevedeva che dall'8° sett. i paz che non avevano raggiunto un PASI₅₀ potevano incrementare la dose di MTX fino a 22,5 mg/sett., associando 5 mg /sett di ac. folico.

Risultati

Alla 16 sett. il 41% dei paz (n=37) trattati con MTX ha ottenuto un PASI₇₅ (esito 1°) rispetto al 10% (n=3) del gruppo P [RR= 3,93 (IC95% 1,31-11,81)]. Nel 31% dei paz (n=28) si è reso necessario un aumento della dose fino a 22,5 mg/sett.

Alla 52° sett. il 45% (n=41) dei paz inizialmente randomizzati a MTX ha ottenuto un PASI₇₅ rispetto al 34% (n=10) del gruppo inizialmente trattato con P e passato a MTX nella fase in aperto dello studio (esito descrittivo).

Alcuni studi, infine, hanno documentato gli effetti sinergici dell'associazione di un trattamento di MTX con la fototerapia e la PUVA terapia (Asawanonda P 2006, Morison WL 1982).

Rischi del trattamento

Vi sono dati limitati, sintetizzati in due revisioni sistematiche, che indicano che la combinazione con acido folico riduce le reazioni **avverse acute** senza influenzare l'efficacia (Ortiz Z 2000, Prey S 2009). Una singola dose di 5 mg di acido folico 24 ore dopo l'assunzione di MTX può essere sufficiente (Prey S 2009).

La reazione acuta più grave, soprattutto frequente negli anziani, è la soppressione midollare dose-correlata.

La revisione di West J mostra che gli EA osservati comuni a tutti gli studi inclusi erano: ulcere del cavo orale, tosse, insonnia, leucopenia infezioni gravi, polmonite.

In diversi RCT è stata descritta un'incidenza dell'0,8% per la polmonite e dell'1,6% per le infezioni gravi. Un limite di quanto osservato è rappresentato dai tempi di esposizione a MTX che negli RCT valutati raramente superava i 18 mesi e più frequentemente si attestava sui 12 mesi; ciò non permetteva di estrapolare l'incidenza di EA a lenta insorgenza. Complessivamente il profilo di sicurezza di MTX è risultato in linea con quanto osservato nella pratica clinica.

Nello studio METOP la somministrazione di MTX per via sc è stata ben tollerata e non ha determinato infezioni gravi, morte, tumori o eventi CV maggiori.

Si sono osservati EA gravi nel 3% (n=3) dei paz trattati per 52 sett. Gli EA gastrointestinali erano di grado lieve-moderato e nel 3% dei paz hanno portato alla sospensione del MTX nelle 52 sett dello studio. Il 23% dei paz ha segnalato un aumento degli enzimi epatici e la frequenza di infezioni, in particolare nasofaringiti, è risultata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento.

A lungo termine, gli EA clinicamente più rilevanti includono la fibrosi epatica e la tossicità polmonare.

Rispetto al rischio di danno epatico grave associato a MTX, una revisione sistematica sull'argomento che ha incluso 2 soli studi che prevedevano un monitoraggio con biopsia epatica non hanno riportato alcun caso di epatopatia grave dopo 4 aa di trattamento (Salliot C 2009).

Le manifestazioni a carico del polmone descritte in associazione con MTX comprendono polmoniti interstiziali acute o croniche (Cottin V 1996). Si tratta di reazioni dose-indipendenti che possono insorgere anche a distanza di mesi dall'avvio del trattamento; la frequenza stimata è inferiore all'1%.

Una meta-analisi di trial clinici randomizzati di durata superiore alle 12 sett. non ha mostrato incremento del rischio di malattia polmonare nei paz trattati con MTX per malattie infiammatorie non maligne (psoriasi, artrite psoriasica, malattia infiammatoria cronica intestinale) (Conway R 2015)

Rischio infettivo

Uno studio prospettico di coorte che ha valutato il rischio infettivo in paz con psoriasi a placche in trattamento con biologici ha osservato che nella coorte trattata con solo MTX (n= 2.118 paz.) seguita per 1,27 aa (mediana) l'incidenza di infezioni gravi era pari a 11.98 per 1.000 paz/anno (IC95% 8,82 -16,27). Le sedi più comunemente interessate erano: le basse vie respiratorie (4,09 per

1.000 paz/anno IC95% 2,42-6,91) e la cute e tessuti molli (2,92 per 1.000/paz/anno IC95% 1,57-5,43) (Yiu ZZN 2018- Registro britannico BADBIR).

Uno studio di coorte realizzato utilizzando i dati amministrativi di oltre 95.000 paz con psoriasi valutati con un follow-up di 11 aa e 7 mesi ha documentato come MTX utilizzato da solo non sia associato ad un aumentato rischio di herpes zoster (Shalom G 2015).

Rischio neoplastico E' stato suggerito che persone in trattamento a lungo termine con MTX, possano avere un rischio aumentato di sviluppo di malattie linfoproliferative.

In un ampio studio di coorte su 19.591 paz con artrite reumatoide, l'analisi dei paz che avevano assunto MTX (non associato ad altri csDMARDs) confrontati con quelli che avevano assunto altri csDMARDs mostrava una differenza non statisticamente significativa nel numero di linfomi (OR 1,3 IC 95% 0,6-2,7 p=0,538) (Wolfe F 2007). Nel PUVA Follow-up Study il rischio di linfoma era aumentato di circa 4 volte nei paz con storia di PUVA terapia trattati a lungo (oltre 36 mesi) con alte dosi di MTX (Stern RS 2006). Il MTX può incrementare il rischio di sviluppo di tumori cutanei epiteliali (carcinoma spinocellulare e basocellulare) associato all'impiego di CSA e PUVA terapia (Paul CF 2003).

Recenti dati estrapolati dal Registro PSOLAR su oltre 12.000 paz con psoriasi sembrano non mostrare un aumento di tumori maligni (esclusi i tumori cutanei diversi dal melanoma) in paz psoriasici trattati con MTX per oltre 12 mesi (Fiorentino D 2017).

Commenti del gruppo di lavoro

Il GdL sottolinea che il risultato clinico del trattamento dipende dal dosaggio impiegato che può variare da 7,5 mg a 25 mg la sett., a seconda della risposta iniziale.

Un soddisfacente controllo della patologia nel lungo termine può essere ottenuto con le dosi minime efficaci.

La risposta clinica di MTX è graduale; in genere non è evidenziabile prima della 4° sett. e comunque mediamente dalla 4° alla 8° sett. di trattamento. Le stime di efficacia del farmaco nella psoriasi a placche sono variabili (si raggiunge un PASI₇₅ mediamente nel 36-41% e PASI₉₀ nel 14-19% dei paz alla 16° sett. (Gisondi P 2017_1).

ACITRETINA

Si tratta di un retinoide sintetico, metabolita attivo di etretinato quest'ultimo utilizzato nel trattamento della psoriasi fino dalla fine degli anni '80. Acitretina ha un profilo farmaco cinetico migliore di etretinato e una emivita di eliminazione più breve. Il legame del farma-

co con le proteine plasmatiche supera il 99% e la sua biodisponibilità aumenta quanto somministrata ai pasti in particolare se contenenti grassi. Il suo meccanismo d'azione non è completamente noto; riduce l'attività proliferativa e favorisce la differenziazione dei cheratinociti epidermici, forse interferendo con l'espressione dei geni dei fattori di crescita tissutali. Ha anche attività immunomodulante riducendo la migrazione intraepidermica dei neutrofili (Ormerod AD 2010).

Le stime di efficacia del farmaco nella psoriasi a placche sono variabili da studio a studio; tale variabilità è legata a diversi fattori, tra questi i dosaggi del farmaco. Come dose iniziale è raccomandato l'utilizzo di 0,3-0,5 mg/kg per 4 sett.: la dose massima è di 0,8 mg/kg. Nel corso del trattamento la comparsa di una desquamazione delle labbra è un buon indice di *compliance*. Una prima risposta clinica significativa in genere si osserva tra la sesta e l'ottava sett.; il trattamento può essere continuato a seconda del miglioramento e tollerabilità. Una sintesi generale delle modalità di impiego degli esami raccomandati prima e durante il trattamento è presentata nella **Tabella 3**.

Tabella 3 Acitretina: sintesi delle modalità di impiego e dei principali esami raccomandati prima e durante il trattamento (secondo RCP)

Via di somministrazione	orale
Dosaggio iniziale	25-30 mg/die per due-quattro sett. Dose in base al peso: 0,3-0,5 mg/kg per 4 sett.
Dosaggio di mantenimento	In base all'efficacia e alla tollerabilità. In generale 25-50 mg/die per ulteriori 6-8 sett. Quando necessario la dose può essere aumentata fino ad un massimo di 75 mg/die. La dose massima è di 0,8 mg/kg.
Risposta clinica	6-8 sett.
Principali esami da eseguire	
Prima di iniziare il trattamento:	
Emocromo, funzionalità epatica creatinina, colesterolo totale, HDL, LDL, trigliceridi, test di gravidanza	
Controlli periodici di:	
Funzionalità epatica, colesterolo e trigliceridi (1 mese dopo l'inizio del trattamento e successivamente ogni 3 mesi), test di gravidanza	

Benefici del trattamento

Gli studi controllati disponibili documentano tassi di risposta molto variabili nella psoriasi cronica a placche; uno dei limiti di questi studi è la scarsa numerosità del campione. (Naldi 2009).

I dati di efficacia relativi di acitretina si riferiscono ad una revisione sistematica che ha identificato solo 2 RCT (circa 40 paz per ogni studio) con risultati valutabili (Griffiths CEM 2000).

In questi RCT acitretina (25 mg e 50 mg) si è confrontata con P e ha dimostrato di essere superiore sull'esito PASI₇₅ a 8 sett. con una diff. assoluta vs P che variava dal 35% al 45%; solo in uno dei due RCT tale risultato ha raggiunto la significatività statistica (Lassus A 1987)

Uno studio più recente del 2012, randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli ha confrontato l'efficacia di tre dosi di acitretina in monoterapia (25, 35 e 50 mg/die) su un totale di 61 paz, affetti da psoriasi a placche moderata-grave. I risultati dimostrano che la dose di 35 mg/die rappresenta il dosaggio ottimale in termini di sicurezza ed efficacia. (Dogra S 2013).

In numerosi trial clinici randomizzati il farmaco, in combinazione con la terapia PUVA o fototerapia NB-UVB, migliora la risposta anche a lungo termine riducendo le dosi cumulative di UV o la dose cumulativa di retinoidi (Ormerod AD 2010).

Esistono inoltre evidenze che nella psoriasi pustolosa localizzata e/o generalizzata, l'acitretina può essere considerata (Pang ML 2008).

Rischi del trattamento

La maggior parte dei paz trattati con acitretina presentano EA comuni muco-cutanei tipici dell'ipervitaminosi A, come secchezza della pelle, delle labbra e delle congiuntive, che possono evolvere in caso di dosaggi alti e continuativi in cheilite e congiuntivite. Tali EA si riducono o spariscono alla riduzione o alla sospensione del farmaco.

L'acitretina, in circa la metà dei paz trattati, aumenta i trigliceridi e riduce il colesterolo HDL mentre aumenta quello LDL (Stern RS 1995; Vahlquist C 1988).

Epatotossicità di modesta entità si osserva in circa l'1% delle persone trattate.

Le controindicazioni ad acitretina, le sue principali reazioni avverse e le principali interazioni farmacologiche sono illustrate nella **Tabella 4**.

Commenti del gruppo di lavoro

Le stime di efficacia del farmaco nella psoriasi a placche sono variabili (si raggiunge un PASI₇₅ mediamente nel 20-40% alla 16° sett. e PASI₉₀ nel 5-10% (Gisoni P 2017_1).

Piccoli studi controllati randomizzati indicano che la combinazione dei retinoidi con PUVA terapia o fototerapia UVB NB può produrre migliori risposte rispetto ai singoli trattamenti,

Tabella 4. Acitretina: controindicazioni, principali reazioni avverse e interazioni farmacologiche (secondo RCP)

Controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza e allattamento <p>L'acitretina può essere esterificata ad etretinato che è un potente agente teratogeno.</p> <p>Nelle donne in età fertile il farmaco è assolutamente controindicato a meno che non si sottopongano ad un regime contraccettivo efficace durante le 4 sett. prima del trattamento e fino a tre anni dopo la sospensione dello stesso. Le donne in età fertile devono adottare efficaci misure contraccettive in quanto l'impiego di acitretina può causare gravi malformazioni fetali. Prima dell'inizio della terapia il medico deve informare la paziente sul rischio di malformazioni fetali molto gravi e sull'eventuali conseguenze di una gravidanza iniziata durante il trattamento così come durante i 3 anni successivi (tramite la raccolta di un consenso informato). Inoltre le donne in età fertile non devono ingerire alcool durante il trattamento e per i due mesi successivi alla sua sospensione, a causa della conversione di acitretina in etretinato che presenza un'emivita più lunga e che quindi potrebbe prolungare il periodo di rischio teratogeno.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Funzionalità epatica gravemente compromessa • Funzionalità renale gravemente compromessa. • Valori di lipidi sierici costantemente elevati. • <u>Associazione con:</u> tetracicline (aumento della pressione endocranica), MTX (>rischio di epatite), vitamina A o altri retinoidi (per il rischio di sviluppare una ipervitaminosi A)
Principali reazioni avverse
<p>Molto comuni: cheilite, prurito, alopecia, desquamazione della pelle (in particolare sui palmi e sotto i piedi), secchezza e infiammazione delle mucose, ipercolesterolemia e trigliceridemia, alterazioni funzionalità epatica.</p> <p>Comuni: cefalea, stomatite, disturbi GI fragilità della pelle, dermatiti, anormale consistenza dei capelli, unghie fragili, paronichia, eritema, mialgia artralgia.</p> <p>Per le reazioni avverse rare e molto rare fare riferimento al <i>Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto</i> (RCP)</p>
Principali interazioni farmacologiche
<p>Fenitoina e pillole anticoncezionali a base di progestinici a basso dosaggio (possono non essere efficaci); statine, ipoglicemizzanti orali, imidazoli.</p>

riducendo la dose cumulativa di UV o la dose cumulativa di retinoidi.

L'uso clinico nelle donne in età fertile è limitato per la presenza di un elevato e prolungato rischio teratogeno.

CICLOSPORINA (CSA)

È un potente immunosoppressore che agisce sui linfociti in modo specifico e reversibile.

L'assorbimento di CSA è variabile e può essere influenzato dall'assunzione di cibo; la biodisponibilità assoluta orale è del 20-50%. Viene metabolizzata dal fegato attraverso il citocromo P-450. Una sintesi generale delle modalità di impiego degli esami raccomandati prima e durante il trattamento è presentata nella **Tabella 5**.

Tabella 5. Ciclosporina sintesi delle modalità di impiego e dei principali esami raccomandati prima e durante il trattamento (secondo RCP)

Via di somministrazione	orale
Dosaggio iniziale	2,5 mg/kg/die per via orale in 2 dosi refratte. In assenza di un miglioramento entro 1 mese, la dose può essere aumentata gradualmente fino a max 5 mg/kg/die. Dosi iniziali di 5 mg/kg/die sono giustificate nei paz la cui condizione clinica richiede un rapido miglioramento.
Dosaggio di mantenimento	La dose deve essere titolata su base individuale alla minima dose efficace e non deve superare 5 mg/kg/die.
Risposta clinica	6 sett.. Le LG raccomandano di non superare i 2 anni trattamento anche come durata cumulativa (Gisondi P 2017_1).
Principali esami da eseguire	
Prima di iniziare il trattamento:	
Creatinina, emocromo, funzionalità epatica, lipidi ematici, screening epatiti e HIV, test di gravidanza	
Controlli periodici di:	
Creatinina*, pressione arteriosa, lipidi ematici (dopo il 1° mese di terapia), test di gravidanza	

* **la creatinina deve essere controllata periodicamente.**
Se si osserva un l'incremento dei valori di creatinina o una riduzione del filtrato durante il trattamento, questo comporta una riduzione del dosaggio fino alla sospensione del trattamento stesso.

Benefici del trattamento

Sono numerosi gli studi clinici controllati in cui CSA a dosi comprese fra 2,5 mg-5 mg/kg/die ha dimostrato di essere efficace nel ridurre a breve termine l'attività della psoriasi (PASI₇₅ o PASI₉₀).

I suoi effetti sono dose-dipendenti ma dosi superiori ai 5 mg/kg/die sono associate ad un bilancio rischio-beneficio sfavorevole, in particolare per ipertensione e nefrotossicità.

Nella maggior parte degli studi nella terapia di mantenimento le dosi utilizzate sono mediamente comprese fra 3-3,5 mg/kg/die e la somministrazione in via continuativa si è dimostrata più efficace rispetto alla somministrazione per cicli brevi e ripetuti (Griffiths CEM 2000). La maggior parte delle persone va incontro a recidive a distanza di poche sett. dall'interruzione del trattamento ma la terapia a lungo termine espone il paziente ad un maggior rischio di effetti collaterali (Naldi L 2009).

Rischi del trattamento

Le controindicazioni alla CSA, le sue principali reazioni avverse e le principali interazioni farmacologiche sono illustrate nella **Tabella 6**. Il trattamento con CSA è associato ad effetti sulla pressione arteriosa e sulla funzione renale dose-dipendenti.

Tabella 6. Ciclosporina: controindicazioni, principali precauzioni d'uso, reazioni avverse e interazioni farmacologiche (secondo RCP)

Controindicazioni
L'uso del farmaco è controindicato nelle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> - in associazione a prodotti a base di Hypericum (presente in molti prodotti a scopo antidepressivo). - in associazione con farmaci che sono substrati di CYP3A4, P-gp e di OATP e per i quali le elevate concentrazioni plasmatiche sono associate ad EA gravi e/o minacciosi per la vita (es. bosentan, dabigatran etexilato e aliskiren). - in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre non giustifichi il potenziale rischio fetale. - durante l'allattamento a meno che i benefici non superino i rischi
Principali precauzioni d'uso
<ul style="list-style-type: none"> - Aumento del rischio di insorgenza di linfomi e altre neoplasie maligne, in particolare quelle della cute (probabilmente correlato al grado e alla durata dell'immunosoppressione). Per il potenziale rischio di neoplasie cutanee, i paz. in trattamento, devono essere avvertiti di evitare l'esposizione eccessiva al sole senza protezione e non devono essere esposti contemporaneamente a raggi ultravioletti B o a fotochemioterapia con PUVA. - <u>Sviluppo di diverse infezioni</u> batteriche, micotiche, parassitarie e virali, spesso con patogeni opportunisti. - <u>Tossicità renale.</u> E' frequente e potenzialmente grave. La terapia può determinare un aumento della creatinina sierica e dell'urea dose-dipendenti e reversibili. - <u>Epatotossicità</u> per aumenti dose-dipendenti, reversibili della bilirubinemia e degli enzimi epatici - <u>Lieve aumento reversibile dei lipidi ematici</u> <p>Durante il trattamento, deve essere evitato l'uso di vaccini vivi attenuati perchè meno efficaci.</p> <p>L'esperienza con ciclosporina in donne in gravidanza è limitata.</p> <p>Le donne gravide sottoposte a trapianto in trattamento con terapie immunosoppressive, CSA e regimi contenenti CSA compresi, sono a rischio di parto prematuro (<37 sett.).</p>
Principali reazioni avverse
Molto comune: tremore, cefalea, iperlipidemia, ipertensione, irsutismo, disfunzione renale,
Comune: leucopenia, iperglicemia, anoressia, iperuricemia, iperkaliemia, ipomagnesemia, Convulsioni, parestesia, vampate, nausea, vomito, disagio/dolore addominale, diarrea, iperplasia gengivale, ulcera peptica, funzionalità epatica anormale, acne, ipertricosi, mialgia, crampi muscolari, febbre, stanchezza.
Per le reazioni avverse rare e molto rare fare riferimento al <i>Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto</i> (RCP)
Principali interazioni farmacologiche
<u>Medicinali che diminuiscono i livelli di CSA:</u> Barbiturici, carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoina; nafcillina, sulfamidina e.v.; probucolo, orlistat, hypericum perforatum (erba di San Giovanni), ticlopidina, sulfonpirazone, terbinafina, bosentan, rifampicina e octreotide.
<u>Medicinali che aumentano i livelli di CSA:</u> Nicardipina, metoclopramide, contraccettivi orali, metilprednisolone (dosi elevate), allopurinolo, acido colico e derivati, inibitori della proteasi, imatinib, colchicina, nefazodone, macrolidi, azolici, verapamil, diltiazem

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

Un aumento del rischio di tumori è ben documentato nei paz trattati con CSA per la prevenzione del rigetto del trapianto d'organo ed è anche documentato limitatamente ai tumori cutanei epiteliali nei paz trattati con CSA per la psoriasi (Paul CF 2003). Il rischio relativo è aumentato di circa due volte nei paz trattati col farmaco per una media cumulativa di due anni. CSA aumenta il rischio di iperkaliemia, soprattutto nei paz con disfunzione renale.

Commenti del gruppo di lavoro

Due sono gli approcci terapeutici proposti:

- inizio con dosi elevate (5 mg/kg/die) riducendo la dose, una volta raggiunta la risposta, fino alla dose minima terapeutica.
- inizio con dosi basse (2,5 mg/kg/die) aumentando progressivamente la dose, in caso di mancata risposta, fino ad un massimo di 5 mg/kg/die con incrementi ogni 2-4 sett. di 0,5 -1 mg/kg.

La risposta clinica è rapida e le stime di efficacia del farmaco sono variabili: si raggiunge un PASI₇₅ mediamente nel 50-80% e PASI₉₀ nel 30-40% dei paz dopo 8 sett. con una dose di 3-5 mg/kg/die (Gisoni P 2017_1). A distanza di poche sett. dall'interruzione del trattamento le recidive sono frequenti ed un trattamento a lungo termine (mediamente non oltre 2 anni) comporta una valutazione del rapporto rischio/beneficio ed un attento monitoraggio della funzionalità renale.

PUVA TERAPIA

La PUVA terapia prevede l'associazione di UVA e di psoraleni orali: 8-metossipsoralene (8-MOP) e 5-metossipsoralene (5-MOP), assunti 2 ore prima della seduta di fototerapia alla dose di 0,6 mg/kg e 1,2 mg/kg, rispettivamente. Attualmente gli psoraleni non sono in commercio in Italia come specialità medicinali registrate; tuttavia, è possibile la loro importazione come farmaci esteri o l'allestimento in farmacia di una formulazione galenica magistrale a partire dalla materia prima in polvere.

In alternativa alla via di somministrazione orale, l'8-MOP può essere dissolto in acqua alla dose di 0,5-1mg/L; il paziente resta per 15 min immerso in una vasca con circa 100 L di soluzione ed irradiato con UVA subito dopo il bagno (modalità Balneo-PUVA). Tale modalità viene considerata un trattamento topico.

Il numero di sedute di fototerapia varia dalle due alle quattro/ sett., con dose crescente di

UVA (1-8 joule/cm²) in base al fototipo cutaneo e dose minima fototossica individuale. La comparsa dell'effetto terapeutico, si verifica mediamente dopo 3-4 sett. e la remissione completa della psoriasi viene raggiunta di solito in 6-8 sett.

Benefici del trattamento

In numerosi studi clinici controllati (revisionati nelle LG europee 2009) la PUVA terapia si è dimostrata molto efficace nel trattamento della psoriasi moderata-grave, mantenendo effetti prolungati nel tempo. La PUVA terapia ha ottenuto, nella maggior parte degli studi, una risposta di PASI₇₅ in oltre il 90% dei paz trattati. In uno studio clinico che coinvolgeva oltre 1.000 paz il 48% dei paz che otteneva la clearance delle placche psoriasiche risultava libero da malattia dopo 18 mesi dalla sospensione del trattamento.(Melski JW 1977). Una sintesi generale delle modalità di impiego degli esami raccomandati prima e durante il trattamento è presentata nella **Tabella 7**.

Tabella 7. PUVA terapia sintesi delle modalità di impiego e dei principali esami raccomandati prima e durante il trattamento (Gisoni P 2017_1)

Via di somministrazione	orale o topica
Dosaggio iniziale	in base al fototipo + 8 Metossi psoralene cps (0,6 mg/kg 2 h prima della seduta UVA)
Durata del trattamento	12-24 trattamenti + mantenimento variabile in relazione all'efficacia ed alla tollerabilità
Risposta clinica	3-4 sett.
Principali esami da eseguire	
Prima di iniziare il trattamento:	
ANA test	
Controllo periodico di:	
funzionalità epatica (PUVA)	

Rischi del trattamento

Il rischio di tossicità cronica degli psoraleni per via orale sul cristallino con induzione di cataratta è trascurabile nei paz che indossano occhiali opachi alle radiazioni UVA per 24 ore dopo l'ingestione degli psoraleni (Stern RS 2007).

Il principale problema di tossicità cronica della PUVA terapia è invece rappresentato dalla possibile comparsa di tumori cutanei.

Il rischio di sviluppare un carcinoma spinocellulare e carcinoma basocellulare aumenta con l'aumentare del numero di trattamenti. Circa un quarto dei paz trattati con dosi pari o superiori a 2.000 Joule/cm² sviluppa un primo carcinoma spinocellulare, con un rischio

particolarmente elevato nei paz con fototipo I e II (Stern RS 1998).

Una analisi combinata di due studi di coorte che includeva un totale di 994 paz trattati con balneo PUVA escludeva un eccesso di rischio per il carcinoma spinocellulare superiore a tre, dopo un follow up medio di 14,7 aa, indicando che la balneo PUVA può essere più sicura rispetto alla PUVA terapia per os (Hannuksela-Svahn A 1999). Per la possibile presenza di altri fattori co-carcinogenetici, durante il trattamento PUVA le regioni genitali debbono essere protette.

Prima dell' esecuzione di un ciclo di fototerapia PUVA andrebbero eseguiti una valutazione degli anticorpi anti nucleo nei paz con pregressi dati anamnestici di fotosensibilità ed un test di gravidanza nelle donne che non attuino adeguate pratiche contraccettive.

Le controindicazioni alla PUVA terapia, le sue principali reazioni avverse e le principali interazioni farmacologiche sono illustrate nella

Tabella 8

Tabella 8. PUVA terapia: controindicazioni, principali reazioni avverse e interazioni farmacologiche (Gisondi P 2017_1)

Controindicazioni
Gravidanza e allattamento, neoplasie cutanee, terapia con CSA A, insufficienza epatica (PUVA per os) e tutte le patologie associate a fotosensibilizzazione e l'utilizzo di farmaci fotosensibilizzanti.
Principali reazioni avverse
eritema, prurito, bolle, maggior rischio di neoplasia squamocellulare
Principali interazioni farmacologiche
farmaci fotosensibilizzanti

Commenti del gruppo di lavoro

La PUVA terapia, costituita dalla associazione di UVA e psoraleni orali (5MOP e 8MOP) per due - quattro sedute alla sett. è molto efficace nel trattamento della psoriasi moderata - grave con una risposta di PASI₇₅ in oltre il 90% dei paz trattati indipendentemente dalla durata del trattamento (Stern RS. NEJM 2007). Le LG Italiane 2017 descrivono un PASI₇₅ nel 75% dei paz dopo 6 sett di terapia (PUVA) (Gisondi P 2017_1)

Le dosi che permettono di raggiungere tali risultati sono di 0,5- 0,7 mg/kg/dose per gli psoraleni e di 2-3 joule/cm² fino a 8 joule/cm² a seconda del fototipo per i PUVA.

Il principale problema di tossicità della PUVA terapia è rappresentato dalla possibile comparsa di tumori cutanei.

La PUVA terapia sembra associata a periodi prolungati di remissione clinica alla sospensione del trattamento. Attualmente gli psoraleni non sono in commercio in Italia come specialità medicinali registrate ma è possibile la loro

importazione come farmaci esteri o il reperimento di una formulazione galenica magistrale.

DIMETILFUMARATO (DMF)

Il DMF associato a sali di calcio, zinco e magnesio del suo estere monometilico (Fumaderm®) è commercializzato in Germania fin dagli anni '90 e veniva utilizzato come prodotto d'importazione o galenico in alcuni paesi del nord Europa (UK e Olanda).

Nel 2017 è stata autorizzata da EMA una formulazione in compresse gastroresistenti da 30 mg e 120 mg (Skilarence®) che non contiene i sali presenti nel prodotto tedesco, in considerazione del fatto che l'attività immunomodulatoria e anti infiammatoria degli esteri dell'acido fumarico (FAEs) è riconducibile essenzialmente al DMF e al suo metabolita monometilfumarato.

Lo schema posologico di Skilarence® prevede una titolazione graduale e molto lenta della dose. Dopo la somministrazione orale DMF non viene rilevato nel plasma poiché è rapidamente idrolizzato al suo metabolita attivo monometilfumarato. La via principale di eliminazione è attraverso il respiro con esalazione di CO₂ prodotta dal metabolismo del monometilfumarato; solo piccole quantità del metabolita attivo sono escrete attraverso l'urina o le feci.

Una sintesi generale delle modalità di impiego degli esami raccomandati prima e durante il trattamento è presentata nella **Tabella 9**.

Benefici del trattamento

La letteratura scientifica pubblicata in questi anni che riguarda gli FAEs per il trattamento della psoriasi è consistente ed il profilo rischio-beneficio di questi farmaci ben conosciuto.

Una recente revisione sistematica della Cochrane ha selezionato le migliori evidenze e descritto i benefici e i rischi degli FAEs e DMF nel trattamento della psoriasi (Atawan A 2016). La revisione ha incluso 6 RCT (n=544 paz) e in cinque di questi gli FAEs e DMF si sono confrontati con P dimostrando di essere superiori; nell'unico RCT di confronto diretto verso MTX (qualità molto bassa dello studio) è stata osservata una efficacia sovrapponibile fra i due trattamenti (diff. 1,4 IC95% da -2,0 a 4,7) e tassi di abbandono della terapia simili. I dati di 2 RCT (n=247 paz) verso P sono stati inclusi in una metanalisi che ha valutato il PASI₅₀ a 12-16 sett..

Il risultato osservato è a favore del trattamento attivo che ha permesso di raggiungere un PASI₅₀ nel 64% dei paz. rispetto al 14% del P [RR 4,55, IC95% 2,80-7,40]. I tassi di abbandono del trattamento per EA sono risultati sovrapponibili fra FAEs e P mentre un maggior numero di paz trattati con FAEs

Tabella 9. Dimetilfumarato: sintesi delle modalità di impiego e dei principali esami raccomandati prima e durante il trattamento (secondo RCP)

Via di somministrazione	Orale. Le compresse sono gastroresistenti e devono essere degluite intere, con del liquido, durante o immediatamente dopo un pasto.
Modalità di somministrazione	Per migliorare la tollerabilità, si raccomanda di cominciare il trattamento con una dose iniziale bassa, da aumentare successivamente in modo graduale secondo lo schema di titolazione rappresentato in RCP. - Se un particolare aumento della dose non è tollerato, si può passare temporaneamente all'ultima dose tollerata; - se il trattamento ha successo prima di raggiungere la dose massima, non è necessario aumentare ulteriormente la dose; - dopo l'ottenimento di un miglioramento clinicamente rilevante delle lesioni cutanee, deve essere considerata una riduzione graduale della dose giornaliera alla dose di mantenimento richiesta dall'individuo. La massima dose giornaliera consentita è 720 mg (2 compresse da 120 mg 3 volte al giorno).
Risposta clinica	6-8 sett.
Principali esami da eseguire	
Prima di iniziare il trattamento:	
emocromo completo, funzionalità renale ed epatica, test di gravidanza.	
Controlli periodici di:	
emocromo completo, funzionalità renale ed epatica ogni 3 mesi, test di gravidanza.	

rispetto a P, ha presentato EA (76% vs 16%), principalmente dolore addominale, diarrea, vampate di calore.

Lo studio a supporto della registrazione di DMF (Skilarence®) è un RCT multicentrico in doppio cieco che ha confrontato tre bracci di trattamento (rapporto 2:2:1), DMF vs P vs Fumaderm® in 704 paz adulti con psoriasi a placche moderata-grave (PASI > 10, BSA > 10% e PGA ≥ 3) candidati a una terapia sistemica (Mrowietz U 2017).

Lo studio prevedeva una titolazione della dose a partire da 30 mg/die fino a 90 mg/die di DMF o P per le prime 3 sett. di trattamento; dalla 4° alla 16° sett. la dose è stata gradualmente aumentata fino ad un massimo di 720 mg/die.

L'esito 1°, valutato alla 16° sett., era la riduzione del 75% del PASI e uno score PGA = 0 oppure 1. Una volta dimostrata la superiorità vs P poteva essere testata la non inferiorità di DMF vs Fumaderm® (margine +/-15%).

Risultati

DMF ha dimostrato di essere superiore a P nella Full Analysis Set (FAS) e in quella Per Protocol (PP) in una popolazione di paz con psoriasi a placche di grado moderato (82,7%) ed uno score PASI al baseline di 14,7 (mediana, range 10,1- 62). La % di paz che ha ottenuto un PASI₇₅ è stata del 37,5% dei paz trattati con DMF rispetto al 15,3% dei paz in P (analisi FAS, diff ass. +22% a favore di Skilarence® [IC99,24% 10,7%- 33,7%]). DMF ha dimostrato inoltre di essere non inferiore a Fumaderm® permettendo di ottenere un PASI₇₅ rispettivamente nel 37,5% e 40,3% della popolazione (Diff. -2,8 a favore di Fumaderm® [IC99,24% da -14,0 a 8,4%]). Rispetto a P un 20% in più di paz trattati con DMF ha ottenuto un PGA 0 oppure 1 (33% vs 13%). Il 72% dei paz trattati con DMF ed il 71% di quelli trattati con Fumaderm® ha assunto il farmaco alla dose massima consentita 720 mg/die

Rischi del trattamento

Le reazioni avverse (ADR) più comuni osservate nello studio registrativo sono state eventi gastrointestinali (62,7% di cui diarrea nel 36,9% dei paz), vampate (20,8%) e linfopenia (10,0%). Le uniche ADR che hanno portato all'interruzione del trattamento in una quota di paz >5% sono state di tipo GI (diarrea nel 10% dei paz).

I dati dell'RCT e descritti in letteratura mostrano che:

- i sintomi gastrointestinali hanno più probabilità di manifestarsi durante i primi 2-3 mesi dall'inizio del trattamento;
- le vampate tendono a diminuire con la prosecuzione della terapia;
- la diminuzione della conta media di linfociti iniziata fra le sett. 3 e 5 ha raggiunto il massimo alla sett. 12, quando circa un terzo dei paz aveva valori di linfociti inferiori a $1,0 \times 10^9/l$. Alla 16° sett., 13/175 (7,4%) paz. avevano valori di linfociti $< 0,7 \times 10^9/l$.

In Ottobre 2015 il Comitato di farmacovigilanza e valutazione e gestione del rischio di EMA ha pubblicato alcune raccomandazioni per minimizzare il rischio di sviluppare una leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP) durante l'uso di Tecfidera® (farmaco a base di DMF per il trattamento della sclerosi multipla) da applicare anche per l'uso di altri medicinali con la medesima composizione (EMA/627077/2015).

Prima di iniziare il trattamento deve essere disponibile un emocromo completo e DMF non deve essere iniziato in presenza di valori fuori dai range di normalità.

Durante il trattamento deve essere effettuato un emocromo completo ogni 4 sett.;

se la conta linfocitaria scende al di sotto dei $0,7 \times 10^9/L$ la dose deve essere dimezzata e se durante le quattro sett. successive rimane sotto questo valore, il trattamento deve essere sospeso.

Tabella 10. dimetilfumarato: controindicazioni, principali precauzioni d'uso, reazioni avverse e interazioni farmacologiche (secondo RCP)

Controindicazioni
L'uso di DMF è controindicato nelle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> - patologie gastrointestinali severe. - insufficienza epatica o renale grave. - gravidanza e allattamento.
Principali precauzioni d'uso
DMF può ridurre la conta leucocitaria e linfocitaria. Prima e durante la terapia è necessario rispettare le tempistiche per il controllo dell'emocromo indicate nell'RCP e le azioni da intraprendere quando i valori dei leucociti o dei linfociti si riducono oltre le soglie indicate (RCP prgrf 4.4). <u>Infezioni.</u> DMF è un immunomodulatore e può influenzare la risposta del sist. immunitario alle infezioni. In caso di infezioni pre-esistenti clinicamente rilevanti è del medico la decisione di iniziare DMF solo dopo la risoluzione dell'infezione. In caso di infezione durante il tratt. deve essere presa in considerazione la sospensione di DMF e devono essere rivalutati i benefici e i rischi prima di riprendere la terapia. Sono stati riportati casi di infezioni opportunistiche, in particolare di <u>leucoencefalopatia multifocale progressiva (LMP)</u> con medicinali contenenti DMF. <u>Vampate.</u> I paz devono essere informati che è probabile che si manifestino vampate durante le prime sett. di assunzione di DMF. <u>Donne in età fertile.</u> Non è raccomandata l'assunzione di DMF in donne in età fertile in assenza di misure contraccettive adeguate. <u>Gravidanza.</u> I dati relativi all'uso del DMF in donne in gravidanza sono limitati. <u>Allattamento.</u> Non è noto se DMF o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.
Principali reazioni avverse
Molto comune: linfopenia, leucopenia, vampate, diarrea, distensione addominale, dolore addominale, nausea
Comune: eosinofilia, leucocitosi, cefalea, parestesia, vomito, dispepsia, stitichezza, flatulenza, eritema, sensazione di bruciore alla pelle, prurito, affaticamento, astenia, aumento degli enzimi epatici.
Per le reazioni avverse rare e molto rare fare riferimento al <i>Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP)</i>
Principali interazioni farmacologiche
DMF deve essere usato con <u>cautela in associazione con altre terapie sistemiche</u> (ad es. MTX, retinoidi, psoraleni, CYS, immunosoppressori o citostatici). La terapia di associazione con MTX, CYS, aminoglicosidi, diuretici, FANS o litio può aumentare il rischio potenziale di r. avverse renali (ad esempio proteinuria). In caso di grave o prolungata diarrea durante il tratt. con DMF l'assorbimento di altri medicinali può essere compromesso (ad es l'efficacia dei contraccettivi orali può essere ridotta). <u>Il consumo di grandi quantità di superalcolici deve essere evitato</u> , poiché potrebbe portare a tassi di dissoluzione di DMF superiori ed aumentare la frequenza di reazioni avverse gastrointestinali. <u>L'immunosoppressione è un fattore di rischio per l'uso di vaccini vivi.</u> Il rischio della vaccinazione deve essere valutato rispetto al beneficio. Non ci sono prove dell'interazione del citocromo P450 e quindi non sono previste interazioni con medicinali metabolizzati o trasportati da questi sistemi.

Il trattamento deve essere sospeso se la conta linfocitaria scende sotto $0,5 \times 10^9/L$.

Le controindicazioni alla terapia con DMF, le sue principali reazioni avverse e le principali interazioni farmacologiche sono illustrate nella **Tabella 10**.

Commenti del gruppo di lavoro

Gli esteri dell'acido fumarico hanno dimostrato di essere un'opzione terapeutica efficace e tollerata nel trattamento della psoriasi a placche di grado moderato-grave nei paesi dove sono disponibili e impiegati dall'inizio degli anni'90. Inoltre sono raccomandati dalle LG europee nell'ambito delle terapie sistemiche di prima linea per il trattamento della psoriasi a placche per indurre e mantenere la remissione (Nast A 2020).

Il mantenimento dell'efficacia di questi farmaci nel lungo periodo è ben documentato ed è ragionevole attendersi gli stessi risultati per Skilarence® (EPAR CHMP 2017).

La risposta clinica del DMF è graduale ed in genere si evidenzia a partire dalla 3° sett. di trattamento. Le stime di efficacia del farmaco nella psoriasi si attestano intorno al 37,5% dei paz per il PASI₇₅ e al 18% per PASI₉₀ alla 16° sett.

DMF quindi, rappresenta una valida alternativa terapeutica ai farmaci sistemici di prima linea in particolare in situazioni in cui MTX e CSA sono poco tollerati o controindicati.

Sulla base degli elementi sopra esposti il GdL ritiene che:

- **MTX** sia il farmaco di riferimento nel controllo clinico a lungo termine della psoriasi moderata-grave nelle sue varie forme. In anni recenti, il suo profilo di sicurezza è stato oggetto di nuove analisi che ne hanno ridimensionato i rischi ed in particolare la tossicità epatica ed i rischi infettivi. Il profilo di sicurezza può essere ulteriormente ottimizzato attraverso un adeguato monitoraggio dei paz trattati;
- **CSA** rappresenta una valida opzione terapeutica per un rapido controllo della psoriasi soprattutto nei paz giovani, in età fertile, in assenza di comorbidità e per un periodo complessivo di trattamento relativamente limitato.
- **la PUVA terapia** rappresenti una valida terapia di induzione della remissione della psoriasi a placche moderata grave. Tuttavia, la tossicità cronica cutanea, con la possibile comparsa di tumori cutanei, ne limita il suo utilizzo nel lungo termine;
- **dimetilfumarato** rappresenta una ulteriore opzione terapeutica nel trattamento della psoriasi moderata-grave. Poiché il farmaco presenta scarse interazioni

farmacologiche può essere utilizzato in paz sottoposti a politerapia per comorbilità. La segnalazione di casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e di leuco e linfopenia, condizioni rare ma potenzialmente molto gravi, richiede attenti e periodici controlli dei paz trattati.

- **acitretina** in monoterapia **come prima linea** nel trattamento della psoriasi a placche moderata-grave **non è raccomandata**. Tuttavia, essendo un farmaco che ha scarse interazioni con il sistema immunitario può essere preso in considerazione nei paz in cui è sconsigliato l'uso di farmaci immunosoppressori, per esempio in presenza di infezioni o neoplasie in atto.

Quali associazioni fra farmaci convenzionali?

I dati sull'associazione di farmaci sistemici convenzionali fra loro sono frutto di piccoli studi e non è raccomandata dalle LG e documenti di Consenso per un peggioramento del profilo di rischio dei singoli farmaci (potenziamento effetti collaterali).

Come definire la risposta al trattamento sistemico (con csDMARDs o bDMARDs)?

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Il GdL in accordo con le principali linee-guida nazionali ed internazionali ritiene che l'efficacia di un trattamento terapeutico sistemico debba essere definita da una riduzione del 75% del punteggio PASI dal baseline alla 12°-16° sett.. Al pari, il non raggiungimento del PASI₅₀ definisce una terapia inefficace. Risposte terapeutiche comprese tra PASI₅₀ e PASI₇₅ associate ad un DLQI uguale od inferiore a 5, se accettate dal paziente, possono essere considerate adeguate.

Una terapia efficace oltre a determinare un controllo della psoriasi deve anche mantenerla nel tempo. Pertanto, una valutazione del raggiungimento degli obiettivi andrebbe eseguita ad ogni visita di controllo periodico (ogni 12-16 sett.).

I tempi per ottenere una risposta indicati dalle principali LG sono in accordo con gli esiti di efficacia utilizzati negli studi clinici:

- **LG Europee** distinguono fra farmaci con risposta rapida (es CSA e INF) e prevedono per questi una valutazione a 16 sett. e farmaci a risposta lenta (es MTX, DMF, ETA) con valutazione a 24 sett.. Nella fase di mantenimento la risposta deve essere valutata ogni 8 sett.;
- **LG Italiane** non fanno questa distinzione e raccomandano di valutare la risposta dalla 12° alla 16° sett. Nella fase di mantenimento le valutazioni sono da ripetere ogni 8 -12 sett..

In caso di risposta inadeguata, entrambe le LG riportano le seguenti strategie per aumentare l'efficacia dei farmaci: aumento della dose, riduzione dei tempi fra una somministrazione e l'altra del farmaco in uso o aggiunta di un secondo farmaco (*vedi quesito 9*). Alcune di queste strategie sono però da considerare come off-label e come tali richiedono l'applicazione della specifica normativa.

Quesito 4

Quando iniziare un trattamento con farmaci biologici? Quali sono i farmaci disponibili ?

RACCOMANDAZIONE

Il GdL concorda che nella psoriasi cronica a placche il trattamento con bDMARDs possa essere considerato in presenza di una delle 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 al fallimento* di almeno uno fra MTX, ciclosporina, PUVA terapia o dimetilfumarato.

Nell'artrite psoriasica la strategia terapeutica dovrà essere pianificata in presenza di una competenza reumatologica come indicato dal documento regionale specifico (*Doc. RER 209 Linee guida terapeutiche n. 7: "Trattamento sistemico dell'artrite psoriasica nell'adulto con particolare riferimento ai farmaci biologici"*).

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

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Il GdL ha discusso le indicazioni all'impiego dei bDMARDs approvate da EMA/AIFA e sulla base:

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

ne ha raccomandato l'uso nel trattamento della psoriasi ad attività moderata-grave, secondo la definizione esplicitata nel box delle raccomandazioni e cioè quando un trattamento sistemico con MTX oppure CSA oppure PUVA terapia ha fallito oppure è controindicato o non tollerato.

Il GdL ha condiviso che la valutazione dell'efficacia debba avvenire dopo un trattamento adeguato per dosi e durata (mediamente dalle 12 alle 16 sett. vedi raccomandazione quesito 4). Si è inoltre tenuto conto del fatto che, a differenza dell'artrite reumatoide e dell'artrite psoriasica la psoriasi non è una malattia evolutiva e che per questi farmaci nella psoriasi è stato documentato un ruolo esclusivamente nella riduzione dei sintomi.

Farmaci BIOLOGICI (bDMARDs)

I bDMARDs attualmente disponibili in Italia per il trattamento della psoriasi a placche sono:

Inibitori del TNF α

Adalimumab (ADA) è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1). E' disponibile in siringhe preriempite contenenti 40 mg da somministrare per via sc ad una dose iniziale di 80 mg, seguita da una dose di **40 mg a settimane alterne**, a partire dalla sett. successiva all'assunzione della dose iniziale.

Etanercept (ETA) è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF α associato al frammento Fc di una IgG1 umana. E' disponibile in penne o siringhe preriempite contenenti 25 mg o 50 mg da somministrare nelle seguenti modalità:

- 25 mg somministrati **due volte a sett. oppure**
- 50 mg somministrati **una volta a sett..**

In alternativa, possono essere utilizzati:

- 50 mg due volte a sett. per 12 sett., seguiti, se necessario, da una dose di 25 mg due volte a sett. o di 50 mg una volta a settimana. Il trattamento deve continuare fino al raggiungimento della remissione, per un massimo di 24 sett.

Infliximab (INF) è un anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino (IgG1).

E' disponibile:

- in flaconi 100 mg in polvere per preparazioni iniettabili da ricostituire e somministrare per infusione lenta in un volume non inferiore a 250 ml (non meno di 2 ore) alla posologia di 5 mg/kg alle sett. 0, 2, 6 e poi **ogni 8 settimane;**
- in penne pre-riempite da 120 mg/ml da somministrare per via **sottocutanea** ogni 2 settimane, **come terapia di mantenimento**, dopo 4 settimane dalla seconda somministrazione endovenosa di infliximab da 5 mg/kg impiegata come dose di carico. 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.

Certolizumab pegol (CZP) è un frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato coniugato con polietilenglicole. E' disponibile in penne o siringhe preriempite da 200 mg da somministrare per via sottocutanea alla dose di carico di 400 mg (2 iniezioni da 200 mg ciascuna) alle settimane 0, 2 e 4 e successivamente alla dose di mantenimento di 200 mg **ogni 2 settimane**. L'RCP prevede inoltre che, in caso di risposta insufficiente, possa essere considerato un **aumento delle dose a 400 mg ogni 2 sett.** Il GdL ritiene che questa possibilità vada considerata dopo la 16° settimana di trattamento, tenuto conto dei costi aggiuntivi

Inibitori delle interleuchine (in ordine di commercializzazione)

Ustekinumab (UST) è un anticorpo monoclonale (IgG1 κ) interamente umano, che lega l'interleuchina (IL)-12 e IL-23. E' disponibile in siringhe preriempite da 45 mg o 90 mg da somministrare per via sc ad una dose iniziale di 45 mg, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 sett. e, successivamente, ogni 12 sett.

In paz con un peso superiore a 100 kg la dose iniziale è di 90 mg, seguita da una dose di 90 mg dopo 4 sett. e, successivamente, **ogni 12 sett.**

Secukinumab (SEC) è un anticorpo monoclonale (IgG1/ κ) interamente umano selettivo per l'IL-17A. E' disponibile in penne preriempite da 150 mg da somministrare per via sc alla dose di 300 mg alle sett. 0, 1, 2, 3 e 4 seguita da un dose di mantenimento **mensile**. Ogni dose da 300 mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee da 150 mg.

Ixekizumab (IXE) è un anticorpo monoclonale (IgG4) umanizzato che lega l'IL-17A/F. E' disponibile in penne o siringhe preriempite da 80 mg da somministrare per via sc alla dose di 160 mg (due iniezioni da 80 mg) alla sett. 0, seguita da una dose di 80 mg alle sett. 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e poi da una dose di mantenimento di 80 mg **ogni 4 settimane**.

Guselkumab (GUS) è un anticorpo monoclonale ((IgG1 λ) interamente umano che lega selettivamente l'IL-23. E' disponibile in siringhe preriempite da 100 mg da somministrare per via sc alla sett. 0 e alla sett. 4, seguita da una dose di mantenimento **ogni 8 settimane**.

Brodalumab (BDL) è un anticorpo monoclonale (IgG2)interamente umano ad alta affinità per l'IL-17RA. E' disponibile in siringhe preriempite da 210 mg da somministrare per via sc alle sett. 0, 1 e 2, seguita da 210 mg **ogni 2 settimane**.

Tildrakizumab (TIL) è un anticorpo monoclonale umanizzato di tipo IgG1/k, che lega la subunità proteica p19 della citochina 23 (IL-23) senza legarsi al recettore IL-12 e inibendone l'interazione con il recettore specifico IL-23. E' disponibile in siringhe preriempite da 100 mg da somministrare per via sc alla dose di 100 mg alle settimane 0 e 4 e, successivamente, alla stessa dose **ogni 12 settimane**.

Risankizumab (RIS) è un anticorpo monoclonale umanizzato, di tipo IgG1, che lega la subunità p19 della citochina 23 (IL-23) senza legarsi a IL-12 e inibisce la sua interazione con il complesso del recettore IL-23. E' disponibile in siringhe preriempite da 75 mg da somministrare per via sc alla dose di 150 mg (2 iniezioni da 75 mg ciascuna) alle settimane 0 e 4 e, successivamente, **ogni 12 settimane**.

Bimekizumab (BKZ) è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1/k che si lega selettivamente con elevata affinità alle citochine IL-17A, IL-17F e IL-17AF, bloccandone l'interazione con il complesso recettoriale IL-17RA/IL-17RC. E' disponibile in siringhe preriempite da 160 mg. Si somministra per via sc alla dose di 320 mg (2 iniezioni da 160 mg) alle settimane 0, 4, 8, 12, 16 e successivamente **ogni 8 settimane**.

Tutti i farmaci sopra riportati sono rimborsabili SSN in classe H RRL e prescrivibili dai Centri autorizzati dalla RER su Scheda di prescrizione cartacea di AIFA

Si rimanda al quesito 5 per la descrizione dei dati di efficacia e sicurezza di questi farmaci e per la raccomandazione che ne definisce il loro posto in terapia.

Tabella 11 Indicazioni autorizzate per i farmaci biologici
(testuali da RCP <http://www.ema.europa.eu>—ultimo accesso 22/06/2023)

Adalimumab (originatore o biosimilare)	Trattamento della psoriasi cronica a placche, di grado da moderato a severo, nei pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono risultati intolleranti ad altre terapie sistemiche, tra cui il trattamento a base di ciclosporina, metotressato o PUVA.
Etanercept (originatore o biosimilare)	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotressato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA)
Infliximab (originatore o biosimilare)	Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a grave nei pazienti adulti che non hanno risposto o per i quali siano controindicati o che sono risultati intolleranti ad altri trattamenti sistemiche inclusi la ciclosporina, il metotrexato o PUVA
Certolizumab pegol	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti che sono candidati per la terapia sistemica.
Ustekinumab	Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleni e raggi ultravioletti A)
Secukinumab	Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia <i>sistemica</i>
Ixekizumab	Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati ad una terapia sistemica
Guselkumab	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti che sono candidati ad una terapia sistemica.
Brodalumab	Trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in adulti che sono candidati alla terapia sistemica.
Tildrakizumab	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa negli adulti candidati a una terapia sistemica.
Risankizumab	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.
Bimekizumab	Trattamento della psoriasi a placche da moderata a severa in pazienti adulti candidati alla terapia sistemica.

Quesito 5

Esistono criteri di scelta tra i farmaci biologici? Quali i dati di sicurezza?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN e dopo un'analisi della letteratura disponibile, **il GdL è concorde nel ritenere gli anti-TNF α** (adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol o un loro biosimilare), **gli anti IL-12/23** (ustekinumab), **gli anti IL-17** (secukinumab, ixekizumab, brodalumab e bimekizumab), **gli anti IL-23** (guselkumab, tildrakizumab e risankizumab) i bDMARDs da utilizzare in caso di fallimento, intolleranza o controindicazione a csDMARDs.

Il GdL ritiene che, avendo garantita la disponibilità di tutti i farmaci:

- ◆ **un anti TNF α dovrebbe essere la scelta privilegiata al fallimento di un cDMARD;**
- ◆ un inibitore dell'interleuchina o del suo recettore possa essere considerato in presenza di specifiche condizioni cliniche (malattia, che a giudizio clinico, sia valutata come particolarmente grave o instabile o che presenti localizzazioni a forte impatto negativo sulla qualità della vita);
- ◆ **nell'ambito delle diverse classi** (anti-TNF α , inibitori dell'interleuchine o dei loro recettori) **e 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.**

Il gruppo di lavoro ritiene infine che, nelle seguenti condizioni, siano da considerare preferenzialmente:

- infliximab o adalimumab o ustekinumab in presenza di M. Crohn o colite ulcerosa;
- infliximab, adalimumab in presenza di manifestazioni oculari;
- infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, ustekinumab, secukinumab e ixekizumab in presenza di manifestazioni articolari;
- adalimumab in presenza di idrosadenite;
- certolizumab in caso di gravidanza o programmazione di gravidanza;
- gli anti IL-17 (*vedi commenti nel testo*), IL-12/23, IL-23 nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

La maggior parte dei bDMARDs, in particolare gli anti-TNF α , sono stati registrati con studi a breve termine (12-24 sett.) contro P effettuati prevalentemente in paz *naïve* o dopo uno o più insuccessi terapeutici.

I farmaci biosimilari attualmente disponibili si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore.

Gli studi di confronto diretto disponibili sono numericamente limitati e riguardano molecole con meccanismo d'azione diverso dagli anti-TNF α :

- ustekinumab vs etanercept (studio ACCEPT - Griffiths C 2010);
- secukinumab vs etanercept (studio FIXTURE - Langley RG 2014) e secukinumab vs ustekinumab (studio CLEAR - Thaci D 2015);

- ixekizumab vs P vs etanercept (studio UNCOVER 2 e UNCOVER 3 - Griffiths CEM 2015) e vs ustekinumab (studio IXORA-S - Reich K 2017);
- guselkumab vs ustekinumab (studio NAVIGATE - Langley RG 2018); guselkumab vs P vs adalimumab (studi Voyage 1 e Voyage 2) e guselkumab vs secukinumab (studio ECLIPSE - Reich K 2019_1);
- brodalumab vs P vs ustekinumab (studi AMAGINE 2 e 3 - Lebwohl M 2015);
- certolizumab vs P vs etanercept (esito secondario) (studio CIMPACT - Lebwohl M 2018);
- tildrakizumab vs P vs etanercept (esito secondario) (studio re-SURFACE-2 - Reich K 2017d);
- risankizumab vs P vs ustekinumab (esito secondario) (studio UltiMMA-2 - Gordon KB 2018) e risankizumab vs adalimumab (studio IMMvent - Reich K 2019_2);

- bimekizumab vs ADA (studio BE SURE - Warren RB 2021), bimekizumab vs P vs ustekinumab (studio BE VIVID - Reich K 2021_a) e bimekizumab vs secukinumab (studio BE RADIANT - Reich K 2021_b).

In questi RCT:

- ♦ ustekinumab, secukinumab e ixekizumab hanno mostrato una maggiore efficacia rispetto ad etanercept nell'ottenere un PASI₇₅ a 12 sett.;
- ♦ secukinumab è risultato superiore a ustekinumab nell'ottenere un PASI₉₀ a 16 sett.;
- ♦ ixekizumab è risultato superiore a ustekinumab nell'ottenere un PASI₉₀ a 12 sett.;
- ♦ guselkumab ha dimostrato:
 - la superiorità rispetto ad ADA su PASI_{75,90} e IGA 0/1 (esiti secondari) sia alla 16° che alla 24° sett. (studi VOYAGE);
 - la non inferiorità e successivamente la superiorità rispetto a secukinumab nell'ottenere un PASI₉₀ a 48 sett. (studio ECLIPSE).
- ♦ brodalumab è risultato superiore a ustekinumab nell'indurre un PASI₇₅ e un PASI₁₀₀ a 12 settimane (studi AMAGINE 2 e 3);
- ♦ certolizumab 200 mg Q2W ha dimostrato di essere non inferiore ad etanercept (margine di non inferiorità -10%) riguardo all'esito secondario PASI₇₅, valutato a 12 settimane. Si tratta di un RCT a quattro bracci dove CZP (200 mgQ2W o 400 mg Q2W) ed etanercept si sono confrontati con placebo in pazienti con psoriasi a placche moderata grave (circa un 30% dei paz era stato già trattati con bDMARDs (studio CIMPACT);
- ♦ risankizumab ha dimostrato di essere più efficace di:
 - ADA (differenza di circa 25%) nell'indurre un PASI₉₀ a 16 sett. (confronto diretto - studio IMMvent);
 - UST (differenza di circa 30%) nell'indurre un PASI₉₀, a 16 sett (esito secondario) (studio UltiMMa-2).
- ♦ tildrakizumab 200 mg ha dimostrato di essere superiore ad etanercept su PASI₇₅ e PGA (esiti secondari) a 12 e 28 sett (studio re-SURFACE-2);
- ♦ bimekizumab 320 mg Q4W ha dimostrato di essere:
 - non inferiore (margine -10%) e successivamente superiore ad adalimumab sull'esito co-primario PASI₉₀ e IGA score 0-1 valutati a 16 settimane (differenza di circa 39% e 28%, rispettivamente) (studio BE SURE);
 - superiore ad ustekizumab rispetto al raggiungimento dell'esito co-primario PASI₉₀ e IGA score 0-1 valutati a 16 settimane (differenza di circa 35% e 30%, rispettivamente) (studio BE VIVID);

- non inferiore (margine -10%) e successivamente superiore a secukinumab rispetto all'esito primario PASI₁₀₀ valutato alla 16° settimana (differenza circa 13%) (studio BE RADIANT).

Tuttavia i risultati di questi studi non permettono di identificare criteri forti e conclusivi per decidere con quale farmaco biologico iniziare il trattamento della psoriasi cronica dopo fallimento, intolleranza o quando è controindicata una terapia convenzionale di prima linea.

Il gruppo di lavoro ritiene che nella scelta del farmaco biologico più indicato nel singolo paziente, siano da considerare alcuni elementi quali:

- i dati di efficacia e tollerabilità nel lungo termine; a questo proposito ADA, ETA e INF posseggono i dati numericamente più consistenti,
- i biosimilari si sono dimostrati sovrapponibili in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originatore;
- il diverso meccanismo e la rapidità di azione,
- la modalità di somministrazione.

Inoltre nelle seguenti condizioni cliniche, in assenza di specifiche evidenze su pazienti con psoriasi, suggerisce di utilizzare gli stessi elementi clinici valutati nella scelta del farmaco nel paziente con artrite psoriasica ed in particolare raccomanda di considerare preferenzialmente:

- anti-TNFα nel caso in cui la psoriasi si associ ad una malattia infiammatoria intestinale in quanto si sono dimostrati efficaci e presentano l'indicazione registrata per entrambe le patologie (infliximab, adalimumab, o ustekinumab in presenza di M. di Crohn o di colite ulcerosa);
- infliximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol, ustekinumab, secukinumab e ixekizumab in presenza di manifestazioni articolari;
- infliximab e adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di manifestazioni oculari (Cordero-Coma M 2015).
- adalimumab in presenza di idrosadenite.
- anti IL-17 e IL-12/23 nel caso di rischio di riattivazione della malattia tubercolare, tenuto conto delle seguenti considerazioni:
 - ♦ gli studi registrativi di questi farmaci non hanno evidenziato tale rischio,
 - ♦ è tuttavia necessario eseguire lo screening del paziente ed eseguire la profilassi antitubercolare qualora necessario,
 - ♦ 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).

Alla luce delle considerazioni sopra riportate il **GdL ritiene che, nell'uso prevalente e in assenza di specifiche motivazioni clini-**

che, condividendo la scelta con il paziente si dovrebbero privilegiare, nell'ambito delle diverse classi (anti-TNF α , inibitori dell'interleuchine o dei loro recettori) e all'interno di ogni singola classe, i farmaci:

- che presentano maggiori dati di efficacia e sicurezza sul breve e lungo periodo (studi registrativi e registri) e
- con il miglior rapporto costo-opportunità, che mette in relazione il prezzo del farmaco ad altri elementi di valutazione (ad esempio: via e frequenza di somministrazione, aspetti logistico-organizzativi ecc.), compresa la preferenza del paziente.

INIBITORI DEL TNF ALFA

Benefici del trattamento

Nei diversi studi clinici registrativi l'efficacia valutata come PASI₇₅ è stata raggiunta a titolo indicativo nelle seguenti percentuali:

- 34% dei paz trattati con **ETA** alla dose di 25 mg 2 volte/sett. e 49% in quelli trattati con 50 mg 2 volte/sett. (12 sett. di trattamento) (Enbrel® EPAR 2006);
- 80% di quelli sottoposti a infusione di **INF** 5 mg/kg (10 sett. di trattamento) (Remicade® EPAR 2006);
- 71-80% dei paz trattati con **ADA** 80 mg (dose di induzione) seguiti da 40 mg dopo una sett. e dalla dose di mantenimento di 40 mg ogni 2 sett. (16 sett. di trattamento) (Humira® EPAR 2008);
- 77% dei pazienti trattati con **CZP** 400 mg alla settimana 0, 2 e 4 (dose di induzione) e successivamente con 200 mg ogni 2 settimane (16 sett. di trattamento) (analisi pooled Studi CIMPASI 1 e CIMPASI 2 Gottlieb AB 2018).

Si tratta di dati provenienti da studi su popolazioni verosimilmente differenti che non consentono un confronto fra le diverse molecole. Per quanto riguarda gli anti-TNF α complessivamente, si può affermare che INF permette di raggiungere una risposta clinica soddisfacente in tempi più brevi (già dopo la 4° sett.). Tale risposta si raggiunge con ETA entro 12 sett. ed entro un tempo di poco inferiore con ADA. La prosecuzione del trattamento con ETA a 50 mg alla sett. per ulteriori 12 sett. aumenta la percentuale dei casi che raggiungono un PASI₇₅ fino al 54%.

Infliximab in formulazione SC

Mentre le indicazioni autorizzate da EMA per la formulazioni EV dei biosimilari o dell'originatore di infliximab sono le stesse, infliximab in formulazione SC non è disponibile per l'originatore (Remicade®) ma solo per un suo biosimilare. L'Agenzia regolatoria ha autorizzato questa formulazione per il trattamento della Psoriasi a placche, dell'Artrite Psoriasica (AP) e della Spondilite anchilosante (SA) sulla base di

un'estrapolazione delle indicazioni approvate per la formulazione EV (Remsima® EPAR 2020). Nello specifico, EMA ha preso la sua decisione dopo aver considerato che:

- il meccanismo fisiopatologico di inibizione del TNF α è comune a tutte le indicazioni;
- la dose EV approvata per il trattamento di Psoriasi a placche, AP, SA, Colite Ulcerosa e M. Crohn è di 5 mg/kg;
- i dati di letteratura hanno permesso di identificare per queste malattie che la concentrazione a valle di INF associata ad una risposta clinica efficace è di almeno 5 mcg/mL.

Inoltre ha tenuto conto dei risultati dell'RCT registrativo in pazienti con Colite Ulcerosa e M. di Crohn che hanno mostrato che la somministrazione per via SC di INF 120 mg consente di ottenere concentrazioni a valle da 6,8 e 8,9 volte superiori rispetto a quelle ottenute con la somministrazione di INF 5 mg/kg EV ogni 8 settimane e di fatto molto superiori al target di 5 mcg/mL (Schreiber S 2021).

E' quindi ragionevole attendersi che tali concentrazioni vengano raggiunte anche con la formulazione SC nei pazienti con Psoriasi, AP e SA.

Il Gruppo di Lavoro ritiene quindi che la formulazione SC rappresenti una ulteriore opzione terapeutica e potrà essere considerata esclusivamente nei pazienti già in trattamento con la formulazione EV che per specifiche condizioni cliniche necessitano di mantenere questo anti-TNF alfa.

Rischi del trattamento

I farmaci anti-TNF α interferiscono con il sistema immunitario e possono avere effetti su varie funzioni in cui la citochina è coinvolta (processi infiammatori, difesa dalle infezioni, immuno sorveglianza anti tumorale, ecc.). Essi condividono un profilo di sicurezza simile che include un maggior rischio infettivo da patogeni intracellulari come TBC, altre infezioni opportunistiche, immunogenicità, reazioni acute da infusione e altre effetti collaterali più rari.

I dati disponibili derivano dagli RCT registrativi e dai loro studi di estensione anche se i dati più affidabili sono desumibili dai registri che per numerosità dei paz e tempi di osservazione sono in grado di individuare eventi anche rari o che compaiono dopo una lunga esposizione.

Il gruppo di lavoro, visionati gli RCP degli anti-TNF α disponibili e le principali LG, decide di recepirne le controindicazioni e le principali precauzioni d'uso (*vedi tabella 12*).

Infezioni

Il rischio di sviluppare infezioni gravi in corso di terapia con un anti-TNF α deve essere sempre considerato, in particolare quando associato a steroidi e/o altri farmaci immunosoppressori che a loro volta aumentano la probabilità di sviluppare complicanze infettive. Inoltre tale rischio può aumentare con l'età del

Tabella 12 . Controindicazioni e principali precauzioni d'uso per gli anti-TNF α riassunte dalle schede tecniche (prgf 4.3, 4.4 e 4.6) e principali LG.

Controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> - Tutti gli anti-TNFα sono controindicati in presenza di infezioni acute o croniche in fase attiva (principalmente interessate sono tubercolosi, HIV ed epatite cronica B). - Infliximab, adalimumab e certolizumab sono controindicati in caso di scompenso cardiaco di classe III o IV (NYHA).
Precauzioni d'impiego
<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni. Prima di iniziare il tratt. tutti i paz a rischio devono essere valutati per una precedente contatto con HBV Non sono disponibili dati adeguati sul trattamento di portatori di HBV con anti-TNFα, in associazione con terapia antivirale, per la prevenzione della riattivazione di tale virus. Paz portatori di HBV, che richiedano un trattamento con anti- TNFα, devono essere mantenuti sotto stretto controllo per tutta la durata della terapia e per un congruo periodo di tempo successivo al termine della stessa. - Scompenso cardiaco. ETA deve essere usato con cautela nei pazienti che presentino insufficienza cardiaca congestizia. - Età fertile e gravidanza. Nelle donne in età fertile la scheda tecnica (RCP) suggerisce di adottare una adeguata contraccezione durante il trattamento con tali farmaci. Per INF la contraccezione deve essere prolungata per 6 mesi, per adalimumab e certolizumab per 5 mesi, per ETA per 3 sett. dopo la sospensione del trattamento. Dovendo programmare una gravidanza, pur non essendovi dati da studi clinici, applicando un principio di cautela, il gruppo di lavoro concorda nel considerare gli anti-TNFα controindicati. In caso sopravvenga una gravidanza in via prudenziale le LG italiane suggeriscono di considerare trattamenti alternativi e di utilizzare i biologici solo in situazioni in cui non è possibile fare diversamente. - Allattamento. i limitati dati disponibili indicano che le concentrazioni di ADA e CTZ per trasferimento nel latte materno sono molto basse e, in quanto proteine, degradate nell'intestino dopo assunzione orale da parte del neonato. Di conseguenza ADA e CTZ possono essere utilizzati durante l'allattamento - Neoplasie (solide o ematologiche). Cautela deve essere esercitata nel considerare un trattamento con anti-TNFα in paz con anamnesi di neoplasie maligne in particolare se diagnosticate nei precedenti 5 anni. Nei pazienti con neoplasie in atto, la decisione di continuare il trattamento dovrà essere presa caso per caso dopo un'attenta valutazione del bilancio rischio beneficio; tale decisione dovrà essere condivisa con il paziente. - Eventi neurologici. L'utilizzo di anti-TNFα è stato associato a rari casi di nuova insorgenza o di esacerbazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze strumentali di malattie demielinizzanti tra cui la sclerosi multipla. In paz con malattie demielinizzanti, prima di iniziare il trattamento considerarne i benefici e i rischi. - Patologia autoimmune sistemica. La presenza, al momento della decisione terapeutica, di manifestazioni cliniche riconducibili ad una patologia autoimmune sistemica (es. LES, sclerosi sistemica) deve indurre particolare prudenza al momento di iniziare il trattamento e nella gestione del follow-up. - Vaccinazioni. L'uso di vaccini vivi in corso di trattamento con anti-TNFα non è raccomandato. - Procedure chirurgiche. L'esperienza riguardante la sicurezza nell'ambito di procedure chirurgiche in paz trattati con anti-TNFα è limitata. Il t_{1/2} di ciascun farmaco deve essere tenuta in considerazione quando si pianifica un intervento chirurgico.

paziente, la gravità della malattia, la presenza di malnutrizione.

Infezioni tubercolari

La presenza di tubercolosi in fase attiva è una controindicazione assoluta al trattamento con anti-TNF α . Durante un trattamento con farmaci anti-TNF α il rischio di tubercolosi può

umentare e prima dell'inizio di una terapia è quindi fortemente raccomandato eseguire uno screening per escludere una tubercolosi latente. In Italia la prevalenza di tubercolosi latente nei paz con psoriasi moderata grave è dell'8,2% (Gisondi P 2014)

(Per le modalità di gestione dei pazienti con TBC latente od infezione da HBV si rimanda ai successivi paragrafi specifici a pag.36)

Infezioni opportunistiche

In corso di terapia con anti-TNF α è stato anche segnalato il possibile sviluppo di infezioni opportunistiche (pneumocistosi, candidiasi, listeriosi e aspergillosi) specie quelle il cui contenimento è fortemente condizionato dalla formazione del granuloma (Aspergillus, Cryptococcus, Histoplasma) e di malattie infettive minori o più rare.

Inoltre, vi è il rischio che un'infezione, una volta instaurata, diventi rapidamente sistemica con possibile esito infausto (Baghai M 2001). Questo dato è stato confermato anche successivamente dallo studio americano SABER (Baddley JV 2014).

Sono stati valutati 33.324 paz in trattamento con anti-TNF α per diverse malattie autoimmuni (non solo dermatologiche) e comparati con paz in trattamento con non bDMARDs: il RR per infezioni opportunistiche non virali è risultato essere 1,6 (IC95% 1,0-2,6). L'attenta valutazione dei fattori di rischio per infezione in generale e il monitoraggio del paziente per cogliere i primi segni di allarme sono fondamentali.

Immunogenicità

Anticorpi antinucleo e anti ds-DNA si possono sviluppare durante il trattamento con anti TNF α . Si tratta per lo più di una risposta a breve termine (IgM mediata) che scompare alla sospensione. INF e ADA sono immunogeni e, sebbene in misura diversa, in grado di indurre produzione di anticorpi, talvolta neutralizzanti (auto anticorpi). Questo fenomeno rende almeno parzialmente conto della progressiva perdita di efficacia che talvolta si osserva e viene ridotta dalla associazione con farmaci immunosoppressori (Garces S 2013).

Riflessioni sui biosimilari disponibili

Per biosimilare si intende un medicinale simile ad un farmaco biologico o biotecnologico che è già stato autorizzato e ha perso il brevetto del suo processo produttivo (detto "medicinale biologico di riferimento" o "originator"). Il principio attivo che contiene è analogo a quello contenuto nel medicinale biologico di riferimento. Tali medicinali vengono prodotti e commercializzati allo scopo di mettere a disposizione un farmaco con le stesse proprietà terapeutiche dell'originator,

ma ad un minor prezzo. La riduzione di prezzo è possibile perché il patrimonio di conoscenze prodotto per l'originator è in gran parte trasferibile sul biosimilare senza dover produrre nuove prove di efficacia.

L'autorizzazione alla commercializzazione dei biosimilari avviene esclusivamente attraverso EMA che nel corso degli ultimi dieci anni ha definito una numerosa serie di LG da seguire. Tali LG definiscono regole generali e specifiche da applicare ad ogni modulo del processo regolatorio di ogni nuovo farmaco.

In particolare le regole che riguardano la qualità del processo produttivo e la valutazione della qualità del farmaco prodotto sono le stesse che si applicano ad ogni nuovo farmaco. Per quanto riguarda invece la sicurezza e l'efficacia è previsto l'esercizio di comparabilità attraverso il quale vengono confrontati i dati del biosimilare rispetto a quelli del suo originator. Per ogni classe di farmaci EMA nelle LG stabilisce, motivandolo, quali studi di confronto è necessario eseguire di nuovo e dove le evidenze prodotte per l'originator possono essere trasferite al biosimilare.

Tutto avviene in modo trasparente e i risultati delle valutazioni vengono riportati nello "European Public Assessment Report" (EPAR) disponibile sul sito dell'EMA (<http://www.ema.europa.eu/ema/>).

Attualmente EMA ha autorizzato diversi prodotti biosimilari di infliximab, etanercept ed adalimumab, tutti già in commercio nel nostro paese. Gli RCT presentati e valutati dall'Agenzia regolatoria europea per la registrazione di INF sono tre e riguardano paz affetti da malattie reumatiche artrite reumatoide e spondilite anchilosante (Park W 2013, Yoo DH 2013, Choe JY 2017). Per etanercept sono stati presentati anche studi in paz con psoriasi cronica (studio EGALITY Griffiths CEM 2017). Gli RCT di equivalenza valutati da EMA per l'autorizzazione dei biosimilari di adalimumab sono 4 di cui tre nei paz con artrite reumatoide (solo due ad oggi pubblicati - Cohen S 2017, Weinblatt ME 2018, il terzo in abstract - Alten R 2017) ed uno nella psoriasi a placche (Blauvelt A 2018). Attualmente sia INF che ETA che ADA biosimilari sono in commercio in tutta Europa, anche per le indicazioni dermatologiche negli adulti e nei bambini.

L'estrapolazione delle indicazioni dall'originatore al biosimilare è stata riconosciuta da EMA e non viene concessa in modo automatico. L'agenzia infatti stabilisce caso per caso e preventivamente se le indicazioni multiple possano essere estrapolate sulla base di considerazioni ed evidenze scientifiche derivanti da un approfondito esercizio di comparabilità con il prodotto di riferimento rispetto agli standard di qualità, sicurezza ed efficacia (Position Paper AIFA marzo 2018).

E' recente la pubblicazione di un RCT che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dello switch dal farmaco originatore al biosimilare. Lo studio, in doppio cieco e con una ipotesi di non inferiorità (margine -15%) è stato sponsorizzato dal Ministero della salute e dal Servizio sanitario norvegese. Esso ha arruolato 481 paz adulti di cui 155 (32%) con m. di Crohn, 93 (19%) con colite ulcerosa, 91 (19%) con spondilite anchilosante, 77 (16%) con artrite reumatoide, 30 (6%) con artrite psoriasica e **35 (7%) con psoriasi a placche**, in terapia stabile con INF da almeno 6 mesi (Jørgensen KK 2017).

Lo studio si proponeva di valutare il peggioramento della malattia a 52 sett., utilizzando criteri specifici per ogni condizione.

In particolare per i pazienti con psoriasi il peggioramento era definito da un aumento del PASI di almeno 3 punti rispetto al basale ed il raggiungimento di PASI di almeno 5 punti in qualsiasi momento durante lo studio.

I risultati di questo studio hanno mostrato che una strategia di switch da INF originatore a INF biosimilare non è inferiore alla prosecuzione del trattamento con INF originatore.

La differenza fra i due trattamenti sull'esito valutato (percentuale complessiva dei paz con un peggioramento della malattia) è stata del -4,4% e il margine predefinito di non inferiorità del -15% non è stato superato [IC95% da -12,7 a 3,9].

Uno studio osservazionale ha valutato due gruppi di paz con psoriasi inclusi nel registro italiano sui biosimilari:

122 paz, già in trattamento con INF originatore, sono stati trasferiti a INF biosimilare (*switch*) e 82 paz *naïve* al trattamento con bDMARDs hanno iniziato il trattamento con INF biosimilare (Gisondi P 2017_2).

L'esito valutato per il 1° gruppo (*switch*) era la variazione del PASI a 6 mesi mentre per il 2° gruppo (*naïve*) è stata osservata la percentuale di paz. che partendo da un PASI al baseline di 20,8 ($\pm 12,1$) ha raggiunto una risposta in termini di PASI₇₅ a sei mesi.

I risultati dello studio non hanno mostrato variazioni statisticamente significative dello score PASI per il gruppo *switch* mentre l'80% dei paz *naïve* ha raggiunto il PASI₇₅, con una variazione media dello score di 7,2 (SD $\pm 7,1$).

Per quanto riguarda la sicurezza non è stata evidenziata nessuna differenza clinicamente rilevante nei due gruppi di trattamento (reazioni all'infusione, infezioni virali o batteriche). Gli autori dello studio concludono affermando che l'uso di INF biosimilare rappresenta una importante opportunità terapeutica per garantire a tutti i paz che ne hanno bisogno l'accesso tempestivo a terapie efficaci e sicure. E' in corso uno studio che estende tale valutazione ad altri biosimilari.

In Italia la posizione di AIFA rispetto ai biosimilari in generale e al loro ruolo come alternativa al biologico originatore, è riportata nel recente documento: "Secondo Position Paper AIFA sui Farmaci Biosimilari" pubblicato il 28 marzo 2018 sul sito <http://www.aifa.gov.it>. Nel documento AIFA ribadisce che: "...i medicinali biologici e biosimilari non possono essere considerati sic et simpliciter alla stregua dei prodotti generici, o equivalenti. Pur considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari. Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale quanto per i pazienti già in cura."

Il gruppo di Lavoro, considerata la letteratura e la documentazione sopra descritta, consapevole che l'utilizzo dei biosimilari consente una più appropriata allocazione delle risorse senza ridurre l'efficacia e sicurezza del trattamento della psoriasi cronica a placche, concorda che la scelta del trattamento nel singolo paziente con biosimilari dovrà seguire gli stessi criteri adottati per l'originator.

Concorda inoltre che le evidenze scientifiche attualmente disponibili, indicano che la scelta di passare dall'originator al biosimilare **non si accompagna ad una variazione della risposta clinica in termini di efficacia e sicurezza e che tale decisione deve essere condivisa con il paziente opportunamente informato.**

INIBITORI DELLE INTERLEUCINE

Benefici del trattamento

Ustekinumab (UST)

UST (IL-12/23) è stato studiato in due RCT registrativi PHOENIX 1 (Leonardi CL 2008) e PHOENIX 2 (Papp KA 2008) in cui il farmaco è stato confrontato con P e in un trial di confronto con ETA (studio ACCEPT -Griffiths CEM 2010).

Studio PHOENIX 1: è un RCT di 766 paz, affetti da psoriasi da circa 20 aa e considerati candidati alla fototerapia o ad una terapia sistemica; oltre il 90% era già stato trattato con farmaci topici, oltre il 50% con csDMARDs (psoraleni + UVA, MTX, ciclosporina, acitretina) e oltre il 50% con bDMARDs (ETA, alefacept, efalizumab, INF o ADA). Lo studio è diviso in tre fasi:

- nella 1° fase (sett. 0 - 12) due dosaggi del farmaco attivo (45 mg e 90 mg) venivano somministrati alle sett. 0 e 4, poi ogni 12 sett. e confrontati con P (alle sett. 0 e 4);
- nella 2° fase (sett. 12 - 40) i paz del gruppo P sono stati randomizzati a UST (45 mg o 90 mg) ogni 12 sett.; alla sett. 28 era prevista una rivalutazione: se PASI < 50 i paz dovevano abbandonare lo studio, se PASI era compreso tra 50 e 75 veniva aumentata la frequenza delle somministrazioni (ogni 8 sett.), se PASI ≥ 75 continuava la somministrazione ogni 12 sett.;
- nella 3° fase (sett. 40 - 76) veniva **valutata la durata dell'effetto farmacologico alla sospensione** attraverso un complesso sistema di randomizzazione fra il trattamento attivo ed il P. Alla 40° sett. i paz originariamente randomizzati alla terapia con UST, che avevano raggiunto un PASI₇₅ durante le sett. 28 -40 (risposta a lungo termine), sono stati nuovamente randomizzati e assegnati a UST, somministrato ogni 12 sett. o al P (vale a dire, sospensione della terapia) mentre quelli originariamente trattati col P sono stati randomizzati al trattamento attivo (45 e 90 mg). Qualora i paz assegnati al P avessero presentato una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI ottenuto alla sett. 40 potevano ricominciare la somministrazione di UST con lo schema posologico originale.

Risultati

Alla sett. 12, l'esito primario (PASI₇₅) è stato raggiunto da un numero maggiore di paz trattati con UST 45 mg o 90 mg rispetto ai paz assegnati al P e tale differenza è statisticamente significativa (rispettivamente 67,1% (171/255pz) e 66,4% (170/256 pz) vs 3,1% (8/255 pz); p < 0,0001).

L'efficacia si è mantenuta nel tempo ed è stato possibile osservare che il massimo dell'effetto è stato raggiunto dopo 12 sett.. Alla 40° sett., la percentuale di paz che ha mantenuto il PASI₇₅ è risultata maggiore per quelli che hanno continuato la terapia rispetto a quelli che l'hanno sospesa (p < 0,0001). Alla sospensione si ha infatti un progressivo calo di effetto che si accentua a partire dalla 52° sett. (12 sett. dopo la sospensione del trattamento); tale dato però è stato calcolato sulla metà dei pazienti. Inoltre gli intervalli di confidenza del miglioramento del PASI₇₅ per i paz che hanno sospeso la terapia sono molto ampi ad indicare una marcata variabilità del dato. Lo studio non descrive i risultati relativi ai 187 paz con risposta parziale che alla sett. 28 hanno intensificato la frequenza della dose da ogni 12 ad ogni 8 sett.

Studio PHOENIX 2: è un RCT di 1.230 paz affetti da psoriasi da circa 20 anni e considerati candidati alla fototerapia o ad una terapia sistemica, oltre il 50% era stato già trattato con csDMARDs (psoraleni+ UVA, MTX, ciclosporina, acitretina) e **circa il 38% con bDMARDs** (ETA, alefacept, efalizumab, INF o ADA). Anche in questo caso lo studio prevedeva:

- nella 1° fase (sett. 0 - 12) due dosaggi del farmaco attivo (45 mg e 90 mg) somministrati alle sett. 0 e 4, poi ogni 12 sett. e confrontati con P (alle sett. 0 e 4);
- **una fase di crossover da P a UST** (sett. da 12 - 28) in cui i paz del gruppo P sono passati al trattamento con UST (45 mg o 90 mg) alle sett. 12 e 16, poi ogni 12 sett.;
- una terza fase (sett. da 28 - 52). che prevedeva la **possibilità di somministrare UST ogni 8 sett. o ogni 12 sett. a seconda della risposta clinica**. Alla sett. 28, i paz con una risposta parziale (PASI tra 50 e 75) sono stati randomizzati a ricevere UST ogni 8 oppure ogni 12 sett., mentre i paz con PASI₇₅ hanno continuato ad assumere UST ogni 12 sett. e i paz con PASI < 50 sono stati eliminati dallo studio. Tutti i paz sono stati seguiti per un totale di 52 sett.

Risultati

Alla sett. 12, l'esito primario (PASI₇₅) è stato raggiunto da un numero maggiore di paz trattati con UST 45 mg o 90 mg rispetto ai paz assegnati al P e tale differenza è risultata statisticamente significativa (rispettivamente 66,7% (273/409paz) e 75,7% (311/411paz) vs 3,7% (15/410paz); $p < 0,0001$).

I paz con risposta parziale alla sett. 28, se confrontati con i paz che hanno ottenuto PASI > 75, avevano un peso corporeo maggiore (96,2 kg vs 88,8 kg), avevano risposto in misura minore alle precedenti terapie a base di almeno un farmaco biologico (21,5% vs 12,1%) e avevano una più alta incidenza di artrite psoriasica (34,8% vs 22,2%).

Studio ACCEPT: è un RCT di confronto verso ETA in cui sono stati arruolati 903 soggetti adulti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo con caratteristiche sovrapponibili ai paz arruolati negli studi PHOENIX 1 e 2.

Circa due terzi dei paz arruolati erano uomini, con età media di 45 aa, affetti da psoriasi da circa 19 aa, BSA media intorno al 20% e PASI medio di circa 20; oltre il 50% era stato già trattato con csDMARDs (PUVA, MTX, ciclosporina) e circa il 12% con bDMARDs (alefacept, efalizumab, INF o ADA). I paz arruolati non avevano risposto o si erano mostrati intolleranti o presentavano controindicazioni ad al-

meno un trattamento sistemico convenzionale (MTX, CSA o PUVA).

Lo studio era disegnato in tre fasi:

- la prima fase di confronto fra UST ed ETA (sett. 0 - 12) in cui i paz sono stati randomizzati in rapporto 3:5:5 a ricevere UST 45 mg o 90 mg (alle sett. 0,4) oppure ETA ad alte dosi ovvero 50 mg / 2 volte alla sett. per 12 sett.;
- la seconda fase di interruzione del trattamento (sett. 12 - 16).
- la terza fase di cross over e ritrattamento (sett. 16-44) dove i paz trattati con ETA che non avevano ottenuto una risposta soddisfacente alla terapia (PGA score ≥ 3) sono stati trattati con 90 mg di UST alle sett. 16 e 20; i paz dei gruppi UST (45 e 90 mg) che non avevano ottenuto una risposta soddisfacente (170 paz con 45 mg e 270 paz con 90 mg) sono stati trattati con un'ulteriore dose di UST (rispettivamente di 45 e 90 mg) alla sett. 16.

Il trattamento è stato invece interrotto alla sett. 12 nei paz con psoriasi giudicata scomparsa, minima o lieve (PGA score ≤ 2); per questi paz era prevista una ripresa del trattamento con UST in caso di ricomparsa di psoriasi moderata o grave. Il follow-up era dalla 44° alla 64° sett. L'esito primario valutato era la frequenza di paz con PASI₇₅ rispetto al basale alla sett. 12.

Risultati

I risultati dello studio hanno dimostrato la superiorità di UST rispetto ad ETA; l'esito primario alla 12° sett. è stato raggiunto nel 67,5% (141/209 paz) nel gruppo UST 45 mg, nel 73,8% (256/347 paz) nel gruppo UST 90 mg e nel 56,8% (197/347 paz) nel gruppo ETA [diff. assoluta UST 45 mg vs ETA 10,7 IC 95% 2,4-19,0] [diff assoluta UST 90 mg vs ETA 17,0 IC95% 10,0-24,0]. Dei paz che alla 12° sett non hanno avuto una risposta soddisfacente con ETA, il 45% ha raggiunto un PASI₇₅ entro la 12° sett. dal crossover ad UST.

La ricomparsa della sintomatologia dopo sospensione nei responders si è verificata in un tempo mediano di 14 sett. nei trattati con UST 45 mg, dopo 18 sett. nei trattati con 90 mg e di 7 sett. nei trattati con ETA. Infine alcuni studi clinici hanno osservato una maggiore efficacia di UST (PASI₇₅, PASI₉₀ e PASI₁₀₀) nei paz che esprimono HLA Cw6 rispetto a quelli che non lo esprimono (LI K 2016).

Secukinumab (SEC)

L'efficacia e la sicurezza di SEC (IL-17A) sono state valutate in 4 RCT registrativi su circa 2.400 paz affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a grave (PASI ≥ 12 , punteggio IGA ≥ 3 ; BSA ≥ 10) inadeguatamente controllati da una terapia topica e/o fototerapia e/o

da una terapia sistemica convenzionale o con bDMARDs.

In questi studi SEC si è confrontato rispetto a P (studi ERASURE, FEATURE e JUNCTURE) e verso P ed ETA nello studio FIXTURE (Studi ERASURE e FIXTURE, Langley RG 2014).

Dei paz che erano stati inclusi negli studi registrati, il 79% non era mai stato trattato con un medicinale biologico, il 45% aveva fallito il trattamento con medicinali immunosoppressori non biologici e l'8% aveva fallito il trattamento con medicinali bDMARDs.

Il 15% - 25% dei paz negli studi di fase III era affetto anche da artrite psoriasica.

Lo studio ERASURE ha valutato complessivamente 738 casi.

I paz randomizzati a ricevere sec sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle sett. 0, 1, 2 e 3, successivamente alla stessa dose ogni mese a partire dalla sett. 4.

Lo studio FIXTURE ha valutato 1.306 casi. I paz randomizzati a ricevere SEC sono stati trattati con dosi di 150 mg o 300 mg alle sett. 0, 1, 2, e 3, successivamente alla stessa dose ogni mese a partire dalla sett. 4. Invece, i paz randomizzati a ricevere ETA sono stati trattati con dosi di 50 mg due volte

alla sett. per 12 sett. e successivamente con 50 mg ogni sett.. In entrambi gli studi, tutti i paz randomizzati al trattamento con il P che non avevano risposto alla sett. 12, sono passati alla terapia con SEC (150 mg o 300 mg) alle sett. 12, 13, 14 e 15, successivamente alla stessa dose ogni mese a partire dalla sett. 16.

Tutti i paz sono stati seguiti per 52 sett. dalla prima somministrazione della terapia. Negli studi ERASURE e FIXTURE la percentuale di paz trattati con SEC alla posologia indicata in scheda tecnica (300 mg) che ha raggiunto alla sett. 12 una risposta PASI₇₅ è stata rispettivamente dell'81,6% e 77,1%; il PASI₉₀ è stato raggiunto nel 59,2% e 4,2% dei paz, mentre il PASI₁₀₀ nel 28,6% e 24,1% dei casi.

Tali risultati hanno raggiunto la significatività statistica.

La risposta clinica in termini di PASI₇₅ è stata mantenuta fino alla 52° sett., in una percentuale variabile dall'80,5% all'84,3% dei paz arruolati nei due RCT.

Due ulteriori RCT hanno valutato:

- * SEC in uno schema di trattamento continuo rispetto ad uno schema di "ritrattamento al bisogno" (studio SCULPTURE, Mrowietz U 2015).
- * SEC vs ustekimumab a 16 e 52 sett. (Studio CLEAR Thaci D 2015 e Blauvelt A 2017a).

Lo studio SCULPTURE ha valutato 966 paz, trattati con dosi di 150 mg o 300 mg di sec alle sett. 0, 1, 2, 3, 4, 8 e 12 e successivamente randomizzati per essere trattati con un

regime di mantenimento alla stessa dose ogni mese a partire dalla sett. 12 oppure con un regime di "ritrattamento al bisogno".

Poiché i paz ritrattati al bisogno non hanno mantenuto un'adeguata risposta clinica, si raccomanda un regime di mantenimento fisso mensile (Mrowietz U 2015).

Lo studio CLEAR ha confrontato in doppio cieco l'efficacia di SEC rispetto a UST in 676 paz. non adeguatamente controllati da una terapia topica o fototerapia e/o da una terapia sistemica e valutato il raggiungimento del PASI₉₀ a 16 e 52 sett.

I soggetti responsivi sono risultati significativamente maggiori per SEC rispetto a UST nel follow up a 52 sett. (Blauvelt A 2017a).

Ixekizumab (IXE)

L'efficacia e la sicurezza di IXE (IL-17A/F) nella psoriasi da moderata a grave sono state valutate in tre studi di Fase III randomizzati, in doppio cieco, controllati con P (studio UNCOVER-1) e con P ed ETA (studi UNCOVER-2 e UNCOVER-3).

Dei 3.866 paz arruolati, il 64 % aveva ricevuto una precedente terapia sistemica convenzionale o biologica.

Il 23,4 % dei paz presentava inoltre una diagnosi di artrite psoriasica al momento dell'arruolamento.

In tutti e tre gli studi, gli esiti co-primari valutati erano la percentuale di paz che hanno ottenuto una risposta PASI₇₅ e una risposta secondo la scala di valutazione sPGA di 0 o 1 alla sett. 12 rispetto al P.

Negli studi UNCOVER-2 e 3, solo se veniva dimostrata la superiorità di IXE e ETA verso P, era valutata la non inferiorità (margine 12,9%) e la superiorità fra i due controlli attivi.

Lo Studio UNCOVER-1 ha coinvolto 1.296 paz randomizzati per ricevere P o IXE (80 mg **ogni due** o quattro sett. dopo una dose iniziale di 160 mg) per 12 sett. (Gordon KB 2016).

I paz degli studi UNCOVER-2 (n=1.224) e UNCOVER-3 (n= 1.346), sono stati randomizzati per ricevere P o IXE (80 mg **ogni due** o quattro sett. dopo una dose iniziale di 160 mg) o ETA 50 mg due volte a sett. per 12 sett. (Griffiths CEM 2015).

La popolazione rappresentata in questi studi aveva una psoriasi cronica da circa 20 aa, con un coinvolgimento della superficie corporea maggiore del 25% un punteggio PASI di circa 20.

L'età media era di 46 aa e pesava mediamente 92 Kg. Nello studio UNCOVER 1 circa il 40% dei paz aveva ricevuto in precedenza una terapia biologica, rispetto al 24% dello studio UNCOVER-2 e del 16% dello studio UNCOVER-3.

Risultati

In tutti gli studi (UNCOVER-1-2-3) alla sett. 12, IXE 80 mg ogni 2 o 4 sett. ha dimostrato di essere superiore a P su tutti gli esiti valutati. In particolare paz trattati con IXE 80 mg ogni 2 sett. hanno raggiunto un PASI₇₅ rispettivamente nel 89,1%, 89,7%, 87,3% (**esito 1°**); PASI₉₀ rispettivamente nel 70,9%, 70,7% e 68,1%; PASI₁₀₀ rispettivamente 35,3%, 40,5% e 37,7% dei casi.

Il mantenimento della risposta clinica alla 60° sett. (UNCOVER 1 e 2) è avvenuto nel 83,3% (PASI₇₅), 76,5% (PASI₉₀) e 57,5% (PASI₁₀₀). IXE è risultato efficace in paz mai trattati con un farmaco sistemico, biologico o in quelli precedentemente trattati con biologico/anti-TNFα. Negli studi dove il controllo attivo era ETA (UNCOVER 2 e UNCOVER3), IXE dopo aver dimostrato la non inferiorità ha ottenuto valori di efficacia significativamente superiori rispetto ad ETA per tutti i parametri di valutazione adottati.

Nello Studio UNCOVER-2 i paz non-responder a ETA (n= 200) alla sett. sono passati al trattamento con IXE, ottenendo nel 73% un punteggio sPGA (0,1) e nell'83,5% un PASI₇₅ dopo 12 sett. IXE ha mostrato inoltre miglioramenti significativamente maggiori rispetto al basale alla sett. 12, nei confronti del P e di ETA, nella psoriasi ungueale (valutata secondo l'indice NAPSI), nella psoriasi del cuoio capelluto (valutata secondo l'indice PSSI, Psoriasis Scalp Severity Index) e nella psoriasi palmo-plantare (valutata secondo l'indice PPASI, *Psoriasis Palmoplantar Severity Index*). Tali risultati sono stati mantenuti alla valutazione alla sett. 60 nei paz che, alla 12° sett., avevano risposto alla terapia con un punteggio sPGA (0,1).

Nel 2017 è stato inoltre pubblicato un RCT di confronto diretto con UST (Studio IXORA-S, Reich K 2017a). Lo studio, della durata di 52 sett., ha arruolato 302 paz randomizzati a IXE 160 mg alla sett 0 poi 80 mg ogni 2 sett fino alla 12° sett poi ogni 4 sett. e alla dose usuale di USTE.

L'obiettivo dello studio era quello di dimostrare la non inferiorità (margine -12,6%) di IXE rispetto a USTE nel determinare il PASI₉₀ (esito 1° valutato a 12 sett.). Una volta dimostrato questo esito si valutava la superiorità.

Risultati

I paz inclusi avevano la malattia da circa 18 aa (SD± 12aa), un PASI medio= a 19, sPGA di 3,6 ed un coinvolgimento della superficie corporea del 27%. Il 92% aveva assunto una terapia sistemica non biologica, il 60% era stato esposto a fototerapia e solo il 15% aveva assunto bDMARDs. In questo studio IXE ha dimostrato di essere non inferiore e superiore a USTE in quanto un numero significativamente maggiore di paz ha ottenuto un PASI₉₀ dopo

12 sett. di trattamento rispettivamente il 72,8% vs 42,2% (diff. ass. 32,1%, IC97,5% 18,8%-44,5%). La superiorità di IXE si è mantenuta in modo statisticamente significativo fino alla 24° sett.

Guselkumab (GUS)

L'efficacia e la sicurezza di GUS sono state valutate in tre RCT registrativi in doppio cieco, controllati con farmaco attivo, condotti su paz adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave, candidati alla terapia sistemica (VOYAGE 1, VOYAGE 2 e NAVIGATE).

I primi due studi (VOYAGE 1 e VOYAGE 2) hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di GUS rispetto al P e ad ADA in 1.829 paz adulti (Blauvelt A 2017b e Reich K 2017b). I paz randomizzati a GUS (N = 825) hanno ricevuto 100 mg alle sett. 0 e 4, e poi ogni 8 sett. fino alla sett. 48 (VOYAGE 1) e fino alla sett. 20 (VOYAGE 2). I paz randomizzati ad ADA (N = 582) hanno ricevuto il trattamento secondo la posologia standard fino alla sett. 48 (VOYAGE 1) e alla sett. 23 (VOYAGE 2). In entrambi gli studi, i paz randomizzati a P (N= 422) ricevevano GUS 100 mg alle sett. 16, 20 e in seguito ogni 8 sett.. Nello studio VOYAGE 2, i paz randomizzati a GUS alla sett. 0, che ottenevano il PASI₉₀ alla sett. 28, sono stati ulteriormente randomizzati per continuare il trattamento con GUS ogni 8 sett. (trattamento di mantenimento) o per ricevere il P (sospensione del trattamento). I paz che non hanno raggiunto il PASI₉₀ del gruppo ADA hanno iniziato a ricevere GUS alle sett. 28 e 32 e in seguito ogni 8 sett.. Tutti i paz sono stati seguiti fino a 48 sett. dopo la prima somministrazione della terapia.

L'efficacia di GUS è stata valutata sia in relazione alla malattia cutanea complessiva, sia alle singole sedi, alla qualità della vita.

Gli **esiti co-primari** negli studi VOYAGE 1 e 2 erano la percentuale di paz trattati con GUS che avevano ottenuto un punteggio IGA 0/1 e un PASI₉₀ alla sett. 16 rispetto al P.

Risultati

I paz presentavano un BSA medio del 28%, un punteggio PASI mediano al basale di 19, un punteggio del DLQI medio al basale di 14 e 14,9 un punteggio IGA grave al basale nel 25% e nel 23% dei paz, rispettivamente nello studio VOYAGE 1 e VOYAGE 2.

Tra i paz inclusi negli studi VOYAGE 1 e 2, rispettivamente il 32% e il 29% erano naïve sia al trattamento con le terapie sistemiche tradizionali sia al trattamento con terapie biologiche, il 54% e il 57% avevano ricevuto una precedente fototerapia e il 62% e il 64% avevano effettuato una precedente terapia sistemica convenzionale. In entrambi gli studi, il 21% della popolazione aveva

precedentemente eseguito una terapia biologica (11% anti-TNF α , circa il 10% anti-IL-12/ IL-23).

Nello studio VOYAGE 1 GUS ha dimostrato di essere significativamente superiore a P. La % di paz che ha raggiunto PASI_{75,90,100} e IGA 0/1 (esiti co-primari) è stata rispettivamente del 91,2%, 73,3%, 38%, 85,1% alla 16° sett. e del 91,2%, 80,2%, 44,4%, 84,2% dei paz alla sett. 24. GUS è risultato significativamente superiore ad ADA per PASI_{75,90} e IGA 0/1 (esito secondario) sia alla 16° che alla 24° sett.; la differenza di risposta fra i due trattamenti è stata del 18,1%, 23,6%, 19,2 a favore di GUS, rispettivamente per PASI_{75,90} e IGA 0/1 alla sett. 16 e del 19,0%, 27,2%, 22,5% alla sett. 24. Tali differenze si sono mantenute stabili al controllo a 48 sett..

Risultati coerenti con quelli sopradescritti sono stati raggiunti nello studio VOYAGE 2 in quanto GUS ha dimostrato di essere significativamente più efficace del P e la % di paz che hanno ottenuto una risposta in termini di PASI_{75,90,100} e IGA 0/1 è stata rispettivamente del 86,3%, 70,0%, 34,1%, 84,1% alla sett. 12 e del 89,1%, 75,4%, 44,2%, 83,5% alla sett. 24.

La superiorità rispetto ad ADA è stata dimostrata con differenze di risposta analoghe a quelle osservate nel VOYAGE 1 per PASI_{75,90} e IGA 0/1 alla sett. 16 e 24.

I dati pubblicati nel report di estensione a 2 anni dello studio VOYAGE 1 descrivono % di risposta in termini di PASI_{75,90,100} rispettivamente nel 94,8%, 82,1% e 49% dei paz trattati con GUS (Griffiths CEM 2018).

Lo **studio NAVIGATE** ha esaminato l'efficacia di GUS nei paz che non hanno risposto in modo adeguato (IGA \geq 2) a UST alla sett. 16. Tutti i paz (N= 871) hanno ricevuto UST in aperto (45 mg \leq 100 kg e 90 mg $>$ 100 kg) alle sett. 0 e 4. Alla 16° sett., 268 paz con un punteggio IGA \geq 2, sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con UST (N= 133) o ad iniziare il trattamento con GUS (N= 135) somministrato quindi alla 16° e 20° sett. e in seguito ogni 8 sett. (Langley RG 2018a).

L'esito primario valutato era il numero di visite post-randomizzazione tra le sett. 28 e 40 nelle quali i paz hanno ottenuto un punteggio IGA 0/1 e un miglioramento di grado \geq 2. I paz sono stati valutati ogni quattro sett., per un totale di quattro visite.

Risultati

Le caratteristiche dei paz al basale erano simili a quelle osservate negli studi VOYAGE 1 e 2. Nei paz non responder a 16 sett. di UST (circa 260 paz.), è stato osservato un miglioramento significativamente maggiore nei paz che sono passati al trattamento con GUS rispetto ai paz che hanno continuato con UST.

Tra le sett. 28 e 40, i paz trattati con GUS hanno ottenuto un punteggio IGA 0/1 ed un miglioramento di almeno 2 punti dello score (esito 1°), due volte più frequente rispetto ai paz trattati con UST (numero delle visite: media 1,5 rispetto a 0,7, rispettivamente): Inoltre alla 28° sett. un numero significativamente maggiore di paz trattati con GUS (N=65 paz.) ha ottenuto un PASI₉₀ (esito 2°) rispetto ai paz che hanno continuato ustekinukmab (N=30).

Infine sono stati recentemente presentati i dati di un quarto studio di confronto diretto con secukinumab (ECLIPSE). Si tratta di un RCT multicentrico che ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'IL-23 rispetto all'IL-17.

1.048 paz adulti con psoriasi moderata-grave sono stati randomizzati a ricevere GUS 100 mg alle sett. 0, 4, 12 e successivamente ogni 8 sett. oppure SEC 300 mg alle sett. 0, 1, 2, 3, 4 e poi ogni 4 sett per 48 sett. ed un periodo di follow-up di 56 sett. Come esito 1° è stata valutata l'efficacia (PASI₉₀) a lungo termine (48 sett.) secondo un ipotesi di non inferiorità, margine predefinito del 10%; se raggiunta veniva valutata la superiorità. Alla 48° sett. una quota significativamente superiore di paz trattati con GUS rispetto al controllo attivo ha raggiunto un PASI₉₀, rispettivamente 84,5% e 70% dei paz (diff. 14,2% IC 95% 9,6% - 18,8%). Un PASI₁₀₀ (esito secondario a 48 sett) è stato ottenuto dal 58,2% e 48,4% dei paz trattati rispettivamente con GUS e SEC. Lo studio, in corso di pubblicazione, ha inoltre evidenziato una maggiore rapidità d'azione di SEC e un maggior tasso di risposta con GUS dopo 6 mesi di tratt.; la risposta si è mantenuta per circa 1aa (Langley RG 2018b in corso di pubblicazione).

Brodalumab (BDL)

L'efficacia e la sicurezza di BDL sono state valutate in 4.373 adulti affetti da psoriasi a placche in tre studi registrativi randomizzati, in doppio cieco, controllati con P (AMAGINE-1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3). Negli ultimi due studi il controllo era rappresentato da UST. Tutti e tre gli RCT comprendevano una fase di induzione controllata con P di 12 sett., un periodo in doppio cieco di 52 sett. e un'estensione in aperto a lungo termine. I paz arruolati erano candidati ad una terapia sistemica; circa il 30% dei paz era stato trattato in precedenza con un biologico e il 12% dei soggetti non aveva risposto ai precedenti trattamenti con bDMARDs.

AMAGINE-1 è stato condotto in 661 paz (Papp KA 2016). Lo studio ad una fase d'induzione di 12 sett. in doppio cieco verso P seguiva una fase di sospensione e di ritrattamento in doppio cieco fino a 52 sett..

I paz erano randomizzati a BDL 210 mg o 140 mg alla sett. 0, 1 e 2 e successivamente alla stessa dose ogni 2 sett.. Alla sett. 12, i paz originariamente randomizzati a BDL e che avevano ottenuto un sPGA < 1 sono stati nuovamente randomizzati al trattamento con P o alla prosecuzione di BDL alla stessa dose somministrata loro durante la fase di induzione. I paz originariamente randomizzati al P e quelli che non hanno soddisfatto i criteri per la nuova randomizzazione sono stati trattati con 210 mg di BDL ogni due sett. a partire dalla sett. 12. Il ritrattamento era prescrivibile alla sett. 16 o dopo per i paz con ricomparsa della malattia (sPGA ≥3)

AMAGINE-2 e AMAGINE-3 erano RCT controllati rispetto P e UST, condotti rispettivamente in 1.831 e 1.881 paz (Lebwohl M 2015). Entrambi comprendevano una fase di induzione di 12 sett. in doppio cieco controllata con P e con UST seguita da una fase di mantenimento in doppio cieco fino a 52 sett.. I paz randomizzati a BDL nella fase di induzione sono stati trattati con 210 mg o 140 mg alla sett. 0, 1 e 2 e successivamente alla stessa dose ogni 2 sett.. I paz randomizzati a UST sono stati trattati alla posologia standard.

I paz sono stati stratificati per peso al baseline, per precedente trattamento con biologici e per Paese di provenienza. Alla 12° sett., per la fase di mantenimento dello studio, i paz originariamente randomizzati al farmaco in studio sono stati nuovamente randomizzati a BDL 210 mg ogni 2 sett., 140 mg ogni 2 sett., 140 mg ogni 4 sett. o 140 mg ogni 8 sett.; i paz originariamente randomizzati al P sono stati trattati con BDL 210mg ogni 2 sett.; i paz del gruppo UST hanno continuato il trattamento con questo farmaco.

Gli esiti co-primari valutati in tutti gli studi erano il PASI₇₅ e sPGA (0-1) alla 12 sett. e per gli RCT AMAGINE 2 e 3 la valutazione del PASI₁₀₀ rispetto al controllo UST.

Risultati

Fase d'induzione

In tutti gli RCT registrativi una percentuale significativamente maggiore di paz trattati con BDL alla dose attualmente registrata di 210 mg 2QW ha ottenuto un PASI₇₅ alla 12 sett. rispetto ai paz del gruppo P, rispettivamente: 83,3% vs 2,7% (AMAGINE 1), 86,3% vs 8,1% (AMAGINE 2) e 85,1% vs 6,0% (AMAGINE 3). L'esito co-primario sPGA (0-1) è stato raggiunto dal 75,7% vs 1,4%, 78,6% vs 3,9% e 79,6% vs 4,1% dei paz trattati rispettivamente con BDL 210 mg 2QW e con P negli studi AMAGINE 1, 2 e 3.

Negli studi AMAGINE 2 e 3, alla 12° sett. il PASI₁₀₀ (esito co-primario) è stato raggiunto in un maggior numero di paz trattati con BDL 210 mg 2QW, 44,4% e 36,7% rispetto al 21,7% e 18,5% dei paz trattati con UST.

In tutti gli RCT dopo 2 sett. di trattamento il PASI₇₅ è stato raggiunto mediamente nel 20%- 25% dei paz. del braccio BDL, dal 0% al 0,6% dei paz. in P e dal 3% al 3,5% di quelli trattati con UST.

Negli studi AMAGINE-1-2 e 3, la percentuale di paz che ha ottenuto un DLQI ≤ 1 alla sett. 12 è stata rispettivamente del 56%, 61%, 59% nel gruppo trattato con BDL 210 mg e del 5%, 5%, 7% nel gruppotrattato con P e mediamente del 44% nei due gruppi trattati con UST.

L'analisi per sottogruppo degli studi AMAGINE 2 e 3 ha evidenziato che la risposta a BDL (PASI₇₅) è indipendente da precedenti trattamenti con bDMARDs. E' stata osservata una differente risposta in termini di PASI₁₀₀ e sPGA 0/1 in paz di peso ≥100 che hanno risposto in una quota inferiore di circa il 20% rispetto a paz. di peso inferiore. Per questo motivo EMA ha richiesto di programmare uno studio per stabilire la dose ottimale di BDL in questa categoria di paz.

Fase di mantenimento

Nello studio AMAGINE 1 dei paz originariamente randomizzati a BDL 210 mg Q2W alla 52° sett:

- nessun paz. ri-randomizzato al P ha raggiunto sPGA 0/1
- l'83,1% dei paz. ri-randomizzati a BDL 210 mg Q2W ha mantenuto il successo sPGA.
- il 78,3% dei paz. ri-randomizzati a BDL 210 Q2W ha mantenuto il PASI₉₀ e il 65,5% il PASI₁₀₀
- fra i paz ri-randomizzati a P circa il 20% aveva una perdita di risposta (sPGA <2) dopo 2 sett e quando BDL 210 mg veniva somministrato il tempo medio di recupero della risposta è stato di circa 4 sett

Negli studi AMAGINE 2 e 3 alla 52° sett il 61,7% (417/676) dei paz con BDL 210 mg Q2W ha mantenuto la risposta sPGA 0/1 rispetto al 45,3% (267/590) del paz trattati con UST.

Risankizumab (RIS)

L'efficacia e la sicurezza di RIS ne trattamento della psoriasi a placche sono state valutate in tre studi registrativi:

- 2 RCT di confronto con placebo e con ustekinumab e (Studi UltIMMa-1 e UltIMMa-2 Gordon KB 2018- Studio IMMvent Reich K 2019);
- 1 RCT di confronto diretto con adalimumab (Studio IMMvent Reich K 2019).

Gli studi UltIMMA 1 e 2 avevano analogo disegno e hanno arruolato complessivamente 500 paz. adulti con psoriasi a placche moderata-grave (BSA > 10 e PASI ≥12 e sPGA >3).

I pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi (3:1:1) a ricevere ogni 4 settimane, in cieco:

- RIS 150 mg SC alla sett 0, 4 poi ogni 12 settimane (N=300);
- USTE 45 mg o 90 mg sulla base del peso corporeo SC alla sett 0, 4 poi ogni 12 sett.(N=100);
- Placebo (N=100)

Il disegno degli studi prevedeva che dalla 16^o settimana i paz. del gruppo placebo iniziasse ad assumere RIS ogni 12 settimane.

Tutti i paz. hanno continuato a ricevere il farmaco per 40 settimane e sono stati seguiti fino a 52 settimane.

Come **esiti-co-primari** sono stati valutati rispetto al Placebo, alla 16^o sett., la % di paz che ha ottenuto un PASI₉₀ e un punteggio sPGA pari a 0-1. RIS è stato valutato rispetto a USTE su PASI₉₀₋₁₀₀₋₇₅ e sPGA (esiti secondari).

Risultati

Circa il 30% dei soggetti arruolati aveva una diagnosi di artrite psoriasica; dal 30% al 43% dei soggetti era stato già trattato con bDMARDs e nel 47% - 52% con csDMARDs; un terzo dei paz era *naïve* a un trattamento sistemico e dal 16% al 24% dei soggetti aveva ricevuto solo un trattamento topico.

In entrambi gli studi un maggior numero di persone trattate con RIS 150 mg ogni 4 settimane ha ottenuto una riduzione del 90% il punteggio PASI e uno score PGA 0-1 rispetto al gruppo Placebo.

Nello specifico, rispettivamente:

- **studio UltiMMA 1**, PASI₉₀ 75,3% vs 4,9% (diff. 70,3% [IC95% 64- 76,7]) sPGA 87,8% vs 7,8% (diff 79,9 [IC95% 73,5-86,3]);
- **studio UltiMMA 2** PASI₉₀ 74,8% vs 2% (diff. 72,5% [IC95% 66,8- 78,2]) sPGA 83,7% vs 5,1% (diff 78,5 [IC95% 72,4-84,5]).

Rispetto al confronto RIS 150 mg vs Uste 45/90mg, è stata osservata una differenza statisticamente significativa a favore soggetti trattati con RIS 150 mg sugli esiti secondari valutati, di circa il 30% per PASI₉₀ e del 24% per sPGA. Tali benefici si sono mantenuti fino alla 52^o sett

Lo studio IMMvent è un RCT *dubble dummy* di confronto diretto con adalimumab che ha arruolato 600 soggetti randomizzati a ricevere (1:1):

- RIS 150 mg SC alla sett 0, 4 poi ogni 12 settimane
- ADA 80 mg alla sett 0 poi 40 mg ogni 2 sett

Dalla 16^o e fino alla 40^o settimana i soggetti randomizzati a RIS mantenevano la stessa terapia mentre i soggetti in trattamento con ADA:

- se ottenevano un PASI >90 continuavano con ADA fino alla 40^osett;
- se raggiungevano un PASI < 50 passavano a RIS;

- se PASI era > 50 ma < 90 venivano randomizzati in cieco a proseguire ADA o iniziare RIS.

L'obiettivo principale dello studio era quello di valutare **l'efficacia a 16 sett (parte A)** e il mantenimento della risposta a 44 sett; l'efficacia di un trattamento di 28 settimane con RIS nei soggetti con risposta parziale o insufficiente ad ADA trasferiti a RIS dalla 16^o sett. alla 44^o (parte B).

Anche in questo studio gli esiti-co-primari valutati sono stati la % di paz con PASI₉₀ e con un punteggio sPGA 0-1 alla 16^o sett.

Risultati

I pazienti con artrite psoriasica erano maggiormente rappresentati nel gruppo ADA rispetto al gruppo RIS (12% vs 8%). Le percentuali di soggetti già trattati con biologico erano comprese fra il 39% e 37% e di questi il 15% con anti-TNF alfa diversi da adalimumab e dal 32% al 27% con biologici diversi da anti TNF alfa.

Parte A (RIS vs ADA)

Alla 16 settimana il PASI₉₀ è stato raggiunto dal 72% dei pazienti trattati con RIS rispetto al 47% dei soggetti trattati con ADA, la differenza fra i due gruppi è stata del 24,9% a favore di RIS ed è risultata statisticamente significativa (IC95% 17,5-32,4).

L'84% dei soggetti del gruppo RIS vs 60% del gruppo ADA ha ottenuto un punteggio sPGA di 0-1 (diff. 23,3% [IC95% 16,6-30,1]).

Parte B (ADA to RIS vs ADA)

A 44 settimane il 66% dei soggetti non responder ad ADA e trattati con RIS ha raggiunto un PASI₉₀ rispetto al 21% dei soggetti che hanno continuato ad assumere ADA. La differenza fra i due gruppi era statisticamente significativa a favore dei soggetto trasferiti a RIS: 46% (IC95% 29.9-68.1). Anche sull'esito PGA 0-1 la differenza fra i due gruppi ha raggiunto la significatività statistica (39,8% IC95% 22,0-55,8).

Nel complesso, il **profilo di sicurezza** di risankizumab è risultato simile a quello dei suoi *comparators*. Gli eventi avversi più comuni osservati nelle prime 16 settimane di trattamento sono stati: infezioni delle alte vie respiratorie (molto comune), cefalea (comune), artralgie e affaticamento (comune).

Tildrakizumab(TIL)

L'efficacia e la sicurezza di TIL per il trattamento della psoriasi a placche sono state valutate in due studi registrativi pubblicati in un unico report (Reich K 2017).

Il primo (studio reSURFACE1) è un RCT che ha arruolato 772 pazienti a tre bracci di trattamento (2:2:1): braccio A TIL 200 mg, braccio B TIL 100 mg e braccio C Placebo per un periodo di 12 settimane (Fase 1 dello

studio in doppio cieco); nella fase 2, alla 12^o settimana, i pazienti del gruppo Placebo sono stati ri-randomizzati a TIL 100 mg o TIL 200 mg; nella fase 3, alla 28^o settimana, i pazienti nei bracci di trattamento A e B responder sono stati ri-randomizzati a proseguire con TIL alla dose iniziale o con Placebo fino a r-lapse e i *partial responder* del braccio B, ri-randomizzati a TIL 200 mg o 100 mg, quelli del braccio A proseguono TIL 200 mg.

Il secondo (studio reSURFACE2) è un RCT che ha arruolato 1.090 pazienti a quattro bracci di trattamento (2:2:1:2): braccio A TIL 200 mg, braccio B TIL 100 mg e braccio C Placebo, braccio D ETA 50 mg bisettimanale per un periodo di 12 settimane (Fase 1 dello studio in doppio cieco); nella fase 2, alla 12^o settimana, i pazienti del gruppo Placebo sono stati ri-randomizzati a TIL 100 mg o TIL 200 mg; nella fase 3, alla 28^o settimana, il braccio A responder e il braccio B partial responder sono stati ri-randomizzati a TIL 200 mg o 100 mg; braccio D, ETA non responder e partial responder ri-randomizzati a TIL 200 mg.

In entrambi gli studi gli esiti co-primari erano valutati rispetto al placebo alla 12 settimana:

- % di pazienti con punteggio PASI₇₅
- % di pazienti con punteggio PGA 0/1 e una riduzione di almeno 2 punti dal baseline.

Altri esiti valutati a 12 settimane includevano il PASI 90 e 100

Risultati

I pazienti arruolati in questi studi al baseline avevano una malattia di grado moderato-grave (PSA ≥ 12 e BSA $\geq 10\%$ e PGA ≥ 3) ed soggetti che avevano come co-patologia l'artrite psoriasica variava dal 15% al 19%. I pazienti precedentemente trattati con biologico rappresentavano circa il 23% della popolazione nel reSURFACE 1 e il 13% nello studio reSURFACE 2.

TIL ha mostrato di essere superiore a placebo dopo 12 settimane di trattamento sugli esiti co-primari valutati.

Nello specifico:

- nello studio reSURFACE 1 la diff rispetto al placebo per il PASI₇₅ è stata del 58% e 56% e per lo score PGA del 50,9% e del 51,1%, rispettivamente per la dose da 100 mg e 200 mg ;
- nello studio reSURFACE 2 si è osservata una differenza verso placebo di 55% e di 59,8% sul PASI₇₅ e per lo score PGA del 50,2% e 54,7%, rispettivamente per la TIL 100 mg e TIL 200 mg

Circa il 32% nello studio reSURFACE 1 e il 36% dei soggetti arruolati nel reSURFACE 2, trattati con TIL ha raggiunto un PASI₉₀ (esito secondario) dopo 12 settimane di trattamento.

L'efficacia di tildrakizumab sembra mantenersi nel tempo, considerato che alla 28^o settimana è stato osservato un PASI₇₅ in circa

l'80% e il 72% dei pazienti arruolati rispettivamente nello studio reSURFACE1 e reSURFACE2, in assenza di significative **differenze tra i due dosaggi**.

Se consideriamo il confronto con ETA, solo la dose da 200 mg ha dimostrato di essere superiore su PASI₇₅ e PGA, valutata come esiti secondari a 12 e 28 settimane.

Entrambi i dosaggi NON sono risultati superiori a ETA su PASI₉₀ e 100 a 12 settimane.

Il profilo di sicurezza di TIL nel complesso è in linea con quello di altri farmaci biologici.

Gli eventi avversi specifici riportati più frequentemente sono stati infezioni delle alte vie respiratorie (molto comuni), cefalea, gastroenterite, nausea, diarrea (comuni).

L'incidenza di AEs correlati al farmaco era simile per i gruppi di trattamento con tildrakizumab 200 mg (14.0%), tildrakizumab 100 mg (14.8%) e placebo (13.2%) e più alta nel gruppo di pazienti trattati con etanercept (29.4%).

Bimekizumab (BKZ)

L'efficacia e la sicurezza di BKZ (IL-17A ed IL-17F) sono state valutate in 3 RCT considerati da EMA nel dossier registrativo e in uno studio di fase 3b, su un totale di circa 1.800 pazienti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a grave (PASI ≥ 12 , punteggio IGA ≥ 3 ; BSA ≥ 10) candidati a terapia sistemica. In questi studi BKZ si è confrontato con placebo (studi BE READY e BE VIVID), con ustekinumab (BE VIVID), con adalimumab (BE SURE) e con secukinumab (BE RADIANT). Dei pazienti che erano stati inclusi negli studi registrativi: il 78% aveva ricevuto un precedente trattamento sistemico, il 62% non era mai stato trattato con un medicinale biologico; il 38% era stato precedentemente trattato con bDMARDs; il 23% era stato trattato con anti IL-17 e solo 0,3% dei pazienti aveva avuto un precedente fallimento primario con un bDMARD. La mediana del BSA era del 20%; il PASI mediano al basale era 18,40; il 66,4% dei soggetti presentava una psoriasi moderata e il 33,4% dei soggetti una malattia grave (Bimzlex® EPAR 2021);

Lo studio BE READY è un RCT registrativo il cui obiettivo era dimostrare la superiorità di bimekizumab vs placebo. Lo studio prevedeva una prima fase (dalla settimana 0 alla settimana 16) in cui 435 pazienti venivano randomizzati (2:1) a BKZ 320 mg SC ogni 4 settimane (Q4W) o placebo (Gordon KB 2021). Alla settimana 16 i pazienti del gruppo BKZ che ottenevano una riduzione del 90% del PASI (*responder*) venivano randomizzati (1:1:1) nuovamente a tre bracci di trattamento:

- BKZ 320 mg SC Q4W,
- BKZ 320 mg SC Q8W
- Placebo.

La durata complessiva dello studio era di 52 settimane.

Risultati

Alla settimana 16 la percentuale di pazienti che ha raggiunto il PASI₉₀ (esito primario) è stata significativamente maggiore nel gruppo con BKZ rispetto al P (91% vs 1%). La risposta come PASI₁₀₀ valutato alla settimana 16 come esito secondario, è stata raggiunta dal 68% vs 1% dei pazienti trattati rispettivamente con BKZ e con P. Inoltre lo studio ha osservato che il PASI₇₅ alla settimana 4 è stato raggiunto dal 76% dei pazienti del gruppo BKZ vs 1% di quelli trattati con P.

Lo studio BE SURE è un RCT registrativo che ha confrontato BKZ con ADA su un'ipotesi di non inferiorità e se raggiunta veniva valutata la superiorità (Warren RB 2021). Lo studio della durata di 52 settimane ha arruolato 478 pazienti randomizzati (1:1:1) a tre bracci di trattamento:

- BKZ 320 mg SC Q4W per 56 sett (n=158)
- BKZ 320 mg SC Q4W fino alla 16° sett poi Q8W fino alla 56° sett (n=161)
- ADA 80 mg alla sett 0 poi 40 mg Q2W fino alla 24° sett poi BKZ 320 mg Q4W fino alla 56° sett (n=159)

Alla settimana 24 tutti i pazienti trattati con adalimumab passavano al trattamento con bimekizumab fino alla 56° settimana.

Risultati

Alla 16° settimana BKZ ha raggiunto l'esito primario e dimostrato sia la non inferiorità sia la superiorità vs ADA: PASI₉₀ è stato ottenuto dal 86,2% e 47,2% dei pazienti trattati rispettivamente con BKZ e ADA (diff. 39,3% [IC95% 30,9-47,7]); IGA 0/1 dal 85% e 57% dei pazienti (diff. 28,2% [IC95% 19,7-36,7]). Tali risultati sono stati mantenuti fino alla 56° settimana senza mostrare una differenza di efficacia statisticamente significativa nella frequenza di somministrazioni ogni 4 settimane e ogni 8 settimane.

Inoltre tutti gli esiti secondari valutati come superiorità vs ADA sono stati raggiunti. Fra i principali in ordine gerarchico erano:

- PASI₁₀₀ alla settimana 16 raggiunto dal 60,8% del gruppo BKZ vs 23,9% del gruppo in trattamento con ADA;
- PASI₇₅ alla settimana 4 è stato ottenuto dal 76,5% con BKZ rispetto al 31,4% con ADA.

Alla settimana 56 la risposta PASI₁₀₀ dei pazienti trattati con BKZ ogni 8 settimane era del 70,2% e l'89% dei pazienti manteneva l'efficacia in termini di PASI₉₀

Lo studio BE VIVID è un RCT registrativo che ha confrontato BKZ vs P vs UST su una ipotesi di superiorità (Reich K 2021_a). Lo studio ha avuto una durata di 52 settimane ed ha arruolato 567 pazienti randomizzati a 3 bracci di trattamento (4:2:1):

- BKZ 320 mg SC Q4W per 52 sett (n=321)
- UST 45mg/90mg Q12W fino alla 52° sett (n=163)
- P fino alla 16° sett poi BXZ 320 mg Q4W fino alla 52° sett (n=83)

Risultati

Alla settimana 16, l'esito primario PASI₉₀ è stato raggiunto dall'85% dei pazienti trattati con BKZ rispetto al 50% dei pazienti trattati con UST (diff. 35% [IC95% 27-43]); un IGA 0/1 è stato ottenuto dall'84% vs 53% dei pazienti trattati con BKZ e UST, rispettivamente (diff. 30% [IC95% 22-29]).

Fra gli esiti secondari valutati, bimekizumab è risultato superiore a ustekinumab nel raggiungimento della risposta PASI₁₀₀ alla settimana 16 (59% BKZ vs 21% UST); del PASI₇₅ alla settimana 4 (77% BKZ vs 15% UST); inoltre alla settimana 52 il PASI₉₀ è stato mantenuto nel 82% del gruppo con BKZ vs 56% con UST; la risposta PASI₁₀₀ nel braccio BKZ è rimasta superiore a quella osservata con UST (65% BKZ vs 38% UST, rispettivamente).

Dall'analisi dei dati *pooled* dei 3 studi registrati eseguiti dal CHMP di EMA BKZ ha dimostrato la sua efficacia indipendentemente da un precedente trattamento con un farmaco biologico compresi anti-TNFα/anti-IL17; non è stato possibile stabilire l'efficacia di BKZ nei pazienti in fallimento primario con anti-IL17 per il numero limitato di pazienti arruolati negli studi in questa condizione. La valutazione per sottogruppi di pazienti non ha mostrato differenze di efficacia di BKZ nel periodo di mantenimento, fino a 56 settimane fra la frequenza di somministrazione del farmaco ogni 4 oppure ogni 8 settimane. Questi risultati hanno supportato l'approvazione dello schema di somministrazione attualmente autorizzato ogni 8 settimane.

Lo studio BE RADIANT è uno studio di fase IIIb, *head to head*, della durata di 48 settimane, il cui obiettivo era dimostrare la superiorità di bimekizumab vs secukinumab (Reich K 2021_b).

Lo studio ha arruolato 743 pazienti randomizzati (1:1) a due gruppi di trattamento:

- BKZ 320 mg SC Q4W per 48 sett (n=373)
- SEC 300 mg SC Q4W per 48 sett (n=370).

Alla settimana 16 per la fase di mantenimento dello studio, i pazienti del gruppo BKZ Q4W sono stati randomizzati (1:2) a BKZ Q4W (n=147) oppure BKZ Q8W (n=215).

L'esito primario è stato valutato alla settimana 16 e bimekizumab è risultato superiore a secukinumab considerato che la risposta PASI₁₀₀ è stata ottenuta nel 62% dei pazienti trattati con BKZ vs 49% dei soggetti del gruppo SEC (diff. 12,7% [IC95% 5,8-19,6]).

La differenza di risposta fra i due gruppi in termini di PASI₇₅ ha raggiunto la significatività statistica alla settimana 4 di trattamento (71% BKZ vs 47% SEC) e anche alla settimana 48 BKZ si è dimostrato superiore a secukinumab nel raggiungimento del PASI₁₀₀ (67% con BKZ vs 46% con SEC).

Infine l'efficacia di BKZ nel lungo termine (3 anni) è stata valutata nello studio di estensione in aperto BE BRIGHT che ha arruolato 771 pazienti responder alla 16° settimana (PASI₉₀/PASI₁₀₀) provenienti dai 3 RCT registrativi (Strober B 2023). Dei 503 pazienti PASI₁₀₀ responder l'80% ha mantenuto tale risposta fino a 148 settimane. Inoltre fra i pazienti che hanno raggiunto una remissione completa si è osservato anche un miglioramento della qualità della vita: nello specifico tra i responder PASI₁₀₀ (n=330 paz provenienti dagli studi BE READY e BE SURE) la percentuale di pazienti che alla settimana 148 mostrava un punteggio DLQI 0/1 è stata del 89%.

Rischi del trattamento

Il gruppo di lavoro, visionati gli RCP degli inibitori delle IL attualmente disponibili, decide di recepirne le controindicazioni e le principali precauzioni e le reazioni avverse più frequenti descritte nella **tabella 13**.

In particolare tutti gli inibitori delle interleuchine sono controindicati in caso di tubercolosi attiva e i paz in terapia con questi farmaci, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento.

Inoltre in tutti i candidati al trattamento con questi farmaci andrebbe valutata la presenza di infezione tubercolare latente.

(Per le modalità di gestione dei pazienti con TBC latente od infezione da HBV si rimanda ai successivi paragrafi specifici a pag.36)

Vaccinazioni

In corso di trattamento con gli inibitori delle interleuchine viene raccomandato di non somministrare vaccini virali o batterici vivi. Solo i paz in terapia con UST possono essere trattati con vaccini inattivati o non vivi. Il trattamento a lungo termine con UST non sopprime la risposta immunitaria umorale al polisaccaride pneumococcico o al vaccino contro il tetano.

Infezioni

L'uso di tutti gli inibitori delle interleuchine può aumentare il rischio di infezioni soprattutto quelle lievi o moderate delle vie respiratorie superiori, inoltre sono state osservate infezioni mucocutanee non gravi da candida.

Negli studi clinici con BDL è stato osservato un caso grave di meningite criptococcica e un caso grave di infezione da coccidi.

Tabella 13. Controindicazioni, principali precauzioni d'uso e reazioni avverse per ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, guselkumab e brodalumab, risankizumab, tildrakizumab e bimekizumab riassunte dalle schede tecniche (prgf 4.3, 4.4 4.6 e 4.8)

Controindicazioni
<ul style="list-style-type: none"> - Tutti infezione attiva, clinicamente rilevante (es. tubercolosi attiva) - M di Crohn attiva (solo BDL)
Precauzioni d'impiego
<ul style="list-style-type: none"> - Infezioni. Gli inibitori delle IL sono stati associati ad un aumento del rischio di infezioni. Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego in pazienti affetti da un'infezione cronica o con anamnesi positiva per infezione ricorrente. È necessario un approfondimento diagnostico se si osservano segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, è necessario monitorarlo attentamente e l'inibitore dell'IL deve essere temporaneamente sospeso e non deve essere somministrato fino alla completa risoluzione del quadro infettivo. - Malattia infiammatoria intestinale. Sono stati riportati nuovi casi o casi di esacerbazione della M. di Crohn e di colite ulcerosa in corso di tratt. con SEC, IXE e BKZ. Si deve usare cautela quando si prescrive secukinumab, ixekizumab, brodalumab e bimekizumab a pazienti con MICI. I pazienti in trattamenti con questi farmaci devono essere attentamente monitorati. - Neutropenia. Viene segnalata come evento non comune per BDL, IXE, SEC - Vaccini. Si raccomanda di non somministrare vaccini virali o batterici vivi in concomitanza con il trattamento. - La sicurezza e l'efficacia degli inibitori dell'IL in associazione ad altri immunosoppressori, compresi gli agenti biologici o la fototerapia, non sono state studiate. - Non sono stati condotti studi specifici con gli inibitori dell'IL nei pazienti affetti da disfunzione renale o epatica. - Gravidanza. A causa della presenza di dati insufficienti è preferibile evitare l'uso di inibitori dell'IL durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono usare efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento e fino a: 10 sett. dopo la sospensione di IXE, 12 sett. dopo la sospensione di GUS e BDL, 15 sett. dopo la sospensione di UST, 20 sett. dopo la sospensione di SEC, 21 sett. dopo la sospensione di RIS e 17 sett. dopo la sospensione di TIL e BKZ. - Allattamento. Non è noto se gli inibitori dell'IL siano escreti nel latte materno. La decisione di trattare con inib dell'IL durante l'allattamento al seno deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia con inibitori dell'IL per la donna .
Reazioni avverse
<p>Molto comuni (≥1/10). Infezioni delle vie respiratorie superiori, rinofaringite (SEC, IXE, GUS, RIS, TIL e BKZ); reazioni nella sede di iniezione (dolore ed eritema) per IXE.</p> <p>Comuni (≥1/100 a <1/10). infezione delle vie respiratorie superiori, rinofaringite (UST e BDL), dolore orofaringeo (UST, IXE e BDL), rinite (SEC), infezioni da herpes simplex (SEC, IXE, GUS e BKZ), tinea (IXE, GUS, BDL, RIS e BKZ), diarrea (UST, SEC, GUS, BDL e TIL), nausea (UST, IXE e BDL), gastroenterite (GUS, TIL e BKZ), mal di testa (GUS, UST, BDL, RIS, TIL e BKZ), orticaria, artralgia, eritema nel sito d'iniezione (UST, GUS, BDL, RIS, TIL e BKZ), dermatite, eczema, acne (BKZ)</p>

Malattia infiammatoria cronica intestinale

Gli studi clinici hanno mostrato una riacutizzazione della malattia di Crohn e Colite ulcerosa nei soggetti trattati con inibitori dell'IL-17 secukinumab, ixekizumab, brodalumab e bimekizumab, pertanto è opportuna una approfondita anamnesi personale e familiare dei casi con

sospette patologie infiammatorie intestinali. Sono stati inoltre osservati casi di neutropenia, pertanto è opportuno monitorare l'emocromo dei soggetti trattati con secukinumab e brodalumab.

Ideazione e comportamento suicida

Nei pazienti trattati con brodalumab sono stati segnalati casi di ideazione e comportamento suicidario, compreso il suicidio riuscito. La maggior parte dei paz con comportamento suicida presentava un'anamnesi di depressione e/o ideazione o comportamento suicidario. Non è stata stabilita un'associazione causale tra il trattamento con brodalumab e tali attitudini. Deve essere attentamente valutato il rapporto rischio e beneficio del trattamento con brodalumab per i paz con anamnesi di depressione e/o ideazione o comportamento suicidario o per i paz che sviluppano tali sintomi. I paz, le persone che prestano le cure e i familiari devono essere informati della necessità di prestare attenzione all'insorgenza o al peggioramento di tali sintomi e comportamenti.

In tali casi si raccomanda di interrompere il trattamento con brodalumab.

Neoplasie

Non sono stati condotti studi clinici che hanno incluso paz con un'anamnesi positiva per neoplasie o in cui il trattamento con gli inibitori dell'IL è continuato nonostante l'insorgenza di neoplasie. Occorre quindi usare cautela quando si prende in considerazione il trattamento con tale farmaco in paz con anamnesi positiva per neoplasia negli ultimi 5 anni.

Modalità di gestione dei pazienti con TBC latente od infezione da HBV o vaccinazioni.

Comportamento da tenere in caso di infezione tubercolare latente

La diagnosi di tubercolosi latente si basa sulla storia familiare e lavorativa del paziente, l'Rx del torace, il test cutaneo alla PPD secondo Mantoux e la produzione di gamma-interferon da parte di linfociti stimolati con antigene tubercolinico (test al Quantiferon) (Gisoni P 2017_1). Esiste ampio consenso che, nel caso in cui si sospetti una infezione tubercolare latente, il trattamento con anti-TNF α possa essere ancora considerato associandolo ad un trattamento profilattico.

Con Mantoux o un test al Quantiferon :

- se positivo di uno dei due è necessario eseguire un Rx del torace;
- se l'Rx torace è negativo il paziente viene definito affetto da TB latente,
- se l'Rx torace è positivo deve proseguire l'iter diagnostico per TB attiva (LG ACR 2015 -Singh JA 2016).

Il test al Quantiferon viene ritenuto più indicato del test alla tubercolina nei paz vaccinati e in quelli in terapia steroidea.

La ripetizione annuale del test di screening nei paz con precedente test negativo in corso di terapia con anti-TNF α è indicata se sono presenti fattori di rischio per TB (Gisoni P 2017-1, Nast A 2020, LG ACR 2015 -Singh JA 2016).

In caso di tubercolosi latente lo schema di terapia più largamente raccomandato dalle LG è: isoniazide 300mg/die per via orale nelle 4 sett. precedenti il trattamento con farmaco biologico e proseguita per 9 mesi durante il trattamento con un anti-TNF α .

Profilassi infezione HBV

Le LG dell'Associazione Europea per lo studio delle malattie del fegato (EASL) aggiornate nel 2017 sostanzialmente ricalcano le stesse raccomandazioni delle precedenti del 2012, anche se suggeriscono l'uso di un analogo nucleotidico (entecavir e tenofovir - del primo si segnala la minore nefrotossicità) al posto della lamivudina (analogo nucleosidico), per la possibile emergenza di resistenze virali (EASL 2017).

Tutti i paz in programma per un trattamento con farmaci immunosoppressori (MTX, ciclosporina e bDMARDs) devono essere sottoposti a screening per escludere la presenza di un'infezione in fase attiva o latente.

In caso di negatività deve essere valutata l'opportunità di proporre la vaccinazione per l'HBV.

Tutti i **paz con HBsAg positivi** dovrebbero essere valutati da uno specialista epatologo, per definire se si tratta di vera e propria malattia da HBV o di sola infezione cronica da HBV (portatore di infezione latente) e comunque tutti, visto l'alto rischio di riattivazione anche nei portatori di infezione latenti, dovrebbero ricevere un trattamento protratto fino ad almeno 12 mesi dopo la sospensione del farmaco immunosoppressivo. Vanno monitorate le transaminasi e l'HBV-DNA ogni 3-6 mesi durante il trattamento, e fino a 12 mesi dopo la sospensione dell'antivirale, visto che non è infrequente la riattivazione di HBV dopo la sua sospensione.

I **paz HBsAg negativi** ma anti-HBs ed anti-HBc positivi devono eseguire HBV DNA e, se positivi, essere trattati come gli HBsAg positivi. Se invece risultano HBV-DNA negativi, viene raccomandato un monitoraggio preventivo con determinazione di HBsAg e/o HBV-DNA ogni 1-3 mesi durante il trattamento e fino a 12 mesi dopo la sua sospensione.

La positivizzazione di HBsAg si accompagna invariabilmente ad una epatite, mentre la positivizzazione di HBV-DNA predice una epatite nel 50% dei casi.

In caso di positivizzazione di HBV-DNA o HBsAg è raccomandata terapia antivirale, che va instaurata il più precocemente possibile, indipendentemente dal livello delle transaminasi.

In particolari situazioni cliniche, caratterizzate da terapie immunosoppressive di lunga durata, scarsa adesione allo schema di monitoraggio e presenza di altri fattori giudicati dal clinico ulteriormente predisponenti la riattivazione virale, può essere presa in considerazione una terapia antivirale (EASL 2017).

Quesito 6

Qual è il posto in terapia di apremilast ?
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 per apremilast il seguente posto in terapia:**

- pazienti adulti con **psoriasi a placche moderata-grave** che presentino controindicazioni assolute oppure abbiano fallito* almeno una terapia sistemica (ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A) e nei quali l'uso dei bDMARDs (anti-TNF α , anti IL-17, anti IL-12/23) sia controindicato o non tollerato.

Non esistono studi clinici con casistiche adeguate per valutare l'efficacia di apremilast, nè in monoterapia nè in associazione con csDMARDs o bDMARDs, quando precedenti trattamenti con farmaci biologici siano stati sospesi per inefficacia clinica.

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

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Apremilast è un inibitore orale a basso peso molecolare della fosfodiesterasi 4 (PDE4) autorizzato per le seguenti indicazioni terapeutiche:

- "trattamento **psoriasi cronica a placche da moderata a grave** in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA)",
- "trattamento dell' **artrite psoriasica attiva** in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARDs".

Apremilast inibisce in modo selettivo l'attività di diverse isoforme di PDE4, modulando l'espressione di diversi marcatori pro-infiammatori e antinfiammatori intracellulari. Ciò determina una riduzione della risposta infiammatoria con conseguente riduzione dei livelli di infiltrazione delle cellule immunitarie e una minore attivazione e proliferazione di cheratinociti e sinoviociti. Nel loro complesso questi effetti determinano una riduzione dell'ispessimento della cute colpita da psoriasi e una riduzione del danno sinoviale nell'artrite psoriasica. Attualmente è rimborsato dal SSN su prescrizione di specialisti dermatologi, reumatologi o internisti su rilascio di un Piano Terapeutico cartaceo che prevede entrambe le indicazioni terapeutiche registrate.

Una sintesi generale delle modalità di impiego degli esami raccomandati prima e durante il trattamento è presentata nella **Tabella 14**.

Tabella 14. Apremilast sintesi delle modalità di impiego e degli esami raccomandati prima e durante il trattamento (secondo RCP e LG)

Via di somministrazione	orale
Dosaggio iniziale	Schema di titolazione della dose nella 1 settimana di terapia. Successivamente 30 mg mattino e sera indipendentemente dai pasti.
Durata del trattamento	nessuna evidenza disponibile
Risposta clinica	Entro la 16° settimana
Esami da eseguire	
Prima di iniziare il trattamento	
Nei pazienti sottopeso il peso corporeo deve essere monitorato regolarmente. Test di gravidanza Non obbligatori: funzionalità epatica, HBV, HCV e HIV in base alla storia del paziente ed al rischio espositivo (Nast A 2020).	
Controlli periodici	
Nessuno	

Benefici del trattamento

Sono due gli studi registrativi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso P (studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2) che hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di apremilast in pazienti con psoriasi a placche da moderata a grave (Papp K 2015 e Paul C 2015).

I pazienti arruolati presentavano un BSA \geq 10% un PASI \geq 12 e un sPGA \geq 3 (moderata o grave) ed erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica.

Entrambi gli studi comprendevano:

- una fase controllata verso P (prime 16 sett.)
- una fase di mantenimento (sett. 16-32) in cui tutti i pazienti hanno assunto apremilast 30 mg BID.
- successivamente i pazienti trattati con apremilast venivano randomizzati rispetto alla risposta clinica definita dal PASI ottenuto (sett. 32-52).

In entrambi gli studi, l'esito primario era la percentuale di pazienti che raggiungevano la risposta PASI₇₅ alla sett. 16.

I pazienti inclusi negli studi erano giovani (media 46 aa), circa il 91% al di sotto dei 65 aa di età, con una durata di malattia di oltre 15 aa (mediana), il 68% di loro aveva una storia di psoriasi ungueale, circa il 70% un PASI score \leq 20 (mediana al baseline pari a 16) e il 52% un BSA $>$ 20 (mediana di circa 20%). Prima di essere arruolati nello studio circa il 40% dei pazienti era stato trattato con farmaci sistemici convenzionali, il 33% con farmaci biologici (136/411 paz.), mentre un terzo dei pazienti era *naïve* ad una terapia sistemica e/o alla fototerapia. I pazienti non responder ad un precedente trattamento con biologico erano scarsamente rappresentati (35 su 136 paz.)

Risultati

La terapia con apremilast ha determinato un miglioramento statisticamente significativo della psoriasi a placche moderata-grave, come dimostrato dalla percentuale di pazienti con risposta PASI₇₅ alla sett. 16 (33,1% ESTEEM 1 e 28,8% ESTEEM 2), rispetto al P (5,3%; 5,8%). Alla sett. 16 si è evidenziato anche un miglioramento clinico misurato dalle risposte sPGA, PASI₅₀ (58%; 55%) e PASI₉₀ (9%;8%). Inoltre, il trattamento con questo farmaco ha mostrato un beneficio in diverse manifestazioni della psoriasi, quali prurito, onicopatia, coinvolgimento del cuoio capelluto e criteri relativi alla qualità della vita.

La risposta ottenuta con apremilast è stata rapida (entro la seconda sett. di trattamento) ed in generale l'esito PASI₇₅ conseguito entro la 16° sett. è stato mantenuto fino alla 32° sett..

L'unico RCT pubblicato con un braccio di controllo attivo è lo studio LIBERATE. Il disegno dello studio prevedeva tre gruppi di trattamento, apremilast 30 mg BID (n=83 paz.), P (n=84 paz.) ed ETA 50 mgQW (n= 83 paz.) ed una valutazione del PASI₇₅ a 16 sett. (esito 1°). Dalla 16° sett. alla 52 ° sett. i paz. del braccio P e del braccio ETA passavano ad apremilast.

Risultati. Anche in questo piccolo RCT apremilast ha dimostrato di essere superiore a P sul PASI₇₅ (esito1°) raggiunto nel 39,8% di pazienti trattati vs l'11,9% del gruppo P.

Rispetto al confronto con ETA gli autori dichiarano che lo studio non aveva una potenza adeguata per valutare statisticamente la differenza di efficacia fra i due farmaci (Studio LIBERATE -Reich K 2017c).

Rischi del trattamento

Le reazioni avverse segnalate più comunemente negli studi includevano patologie gastrointestinali, tra cui diarrea (15,7%) e nausea (13,9%) di grado lieve o moderato in genere nelle prime 2 sett. di trattamento.

Le controindicazioni alla terapia con apremilast, le sue principali reazioni avverse e le principali interazioni farmacologiche sono illustrate nella **Tabella 15**.

Tabella 15. Apremilast: controindicazioni, principali reazioni avverse e principali interazioni farmacologiche (secondo RCP)

Controindicazioni
Gravidanza e allattamento. Prima di iniziare la terapia deve essere escluso lo stato di gravidanza. Le donne fertili devono usare misure contraccettive efficaci per prevenire la gravidanza durante il trattamento.
Reazioni avverse
Molto comuni: nausea* e diarrea*
Comuni: bronchite, infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite*, diminuzione dell'appetito*, insonnia, depressione, emicrania* cefalea*, tosse, vomito*, dispepsia, movimenti intestinali frequenti, dolore dell'addome superiore*, malattia da reflusso gastroesofageo, affaticamento, dolore dorsale*. * Almeno una di queste reazioni avverse è stata segnalata come grave
Non comuni (\geq 1/1.000, $<$ 1/100): idea e comportamento suicida, calo ponderale, eruzione cutanea, emorragia gastro-intestinale.
Interazioni farmacologiche
Non è raccomandato l'uso concomitante di forti induttori del CYP3A4 (ad es. rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina ed erba di S. Giovanni).

A novembre 2017, EMA ha aggiornato la scheda tecnica del farmaco (RCP) e ha descritto nelle "Avvertenze e precauzioni d'uso" che nella fase post-marketing sono stati segnalati casi di diarrea grave, nausea e vomito associati all'uso del farmaco che in alcuni pazienti hanno richiesto il ricovero. L'RCP riporta inoltre che i pazienti con più di 65 anni possono essere più a rischio di tali EA.

Le altre reazioni avverse più comunemente segnalate negli RCT sono state infezioni delle vie respiratorie superiori (8,4%), cefalea (7,9%) e cefalea di tipo tensivo (7,2%).

Calo ponderale

Si è osservato un calo ponderale medio di 1,99 kg nei pazienti trattati con apremilast per un periodo fino a 52 sett.

Il 14,3% dei pazienti trattati con apremilast ha osservato un calo ponderale compreso tra il 5% e il 10%, mentre nel 5,7% dei pazienti che assumevano tale terapia si è realizzato un calo ponderale superiore al 10%. Nessuno di questi pazienti ha avuto conseguenze cliniche evidenti in conseguenza del calo ponderale.

Disturbi psichiatrici

Durante gli studi clinici di fase III, l'1,2% (14/1184) dei pazienti trattati con apremilast ha riferito depressione, rispetto allo 0,5% (2/418) di quelli trattati con P. Nessuna di queste segnalazioni di depressione è stata grave o ha comportato l'interruzione dello studio. Nell'esperienza post-marketing sono stati segnalati come EA non comuni idea e comportamento suicida in pazienti con o senza precedenti di depressione. I pazienti e le persone che prestano assistenza al paziente devono essere informati sul rischio e circa la necessità di notificare al medico prescrittore eventuali cambiamenti nel comportamento o nell'umore e di qualsiasi idea suicida.

Commenti del gruppo di Lavoro

Il Gruppo di Lavoro valutati gli RCT registrativi e lo studio LIBERATE rileva che:

- ad oggi, non sono disponibili dati da RCT che abbiano confrontato in modo diretto l'efficacia di apremilast verso un controllo attivo sia esso convenzionale che biotecnologico nel trattamento della psoriasi moderata-grave.

- la popolazione studiata comprendeva una percentuale di circa il 30 % di paz. trattati in precedenza con biologico ma solo in minima parte in fallimento terapeutico con tali farmaci e che ciò non consente di trarre alcuna conclusione circa l'efficacia di apremilast nei pazienti che non hanno risposto ad un biologico.
- anche lo studio LIBERATE che ha osservato risultati di efficacia promettenti nel trattamento di sedi difficili come cuoio capelluto ed unghie non consente di trarre alcuna conclusione rispetto al confronto diretto con ETA o allo switch da ETA ad apremilast.
- l'uso di apremilast in associazione con farmaci biologici per il trattamento della psoriasi a placche e dell'artrite psoriasica non è supportato da dati provenienti da RCT e attualmente non è autorizzato dalla Agenzia Regolatoria Europea.

RACCOMANDAZIONE

I farmaci biologici sono registrati per un utilizzo in monoterapia nella psoriasi cronica a placche.

I dati sull'associazione dei farmaci sistemici convenzionali e biologici sono frutto di studi clinici di limitata numerosità, di *case report* o *case series* che non consentono di formulare raccomandazioni conclusive.

Il Gruppo di Lavoro ritiene che l'associazione con csDMARD (in particolare MTX) possa essere considerata per ottimizzare la risposta clinica in caso di riaccensione della malattia in corso di trattamento, prima di considerare lo *switch* ad un altro biologico per perdita di efficacia.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

La psoriasi, per la sua naturale storia evolutiva, presenta dei periodi di peggioramento anche in corso di trattamento con bDMARDs; in oltre, i farmaci biologici possono presentare una riduzione dell'efficacia nel tempo.

I bDMARDs sono autorizzati per l'uso in monoterapia in considerazione del fatto che la loro sicurezza ed efficacia in associazione ad altri immunosoppressori, compresi i bDMARDs o la fototerapia, non sono state valutate negli studi clinici.

Le prove che descrivono l'efficacia dell'uso dei bDMARDs in associazione a csDMARDs sono rappresentate da studi clinici di limitata numerosità, *case report* o *case series* che non permettono di formulare raccomandazioni conclusive.

Questa strategia è mutuata dall'esperienza nell'artrite reumatoide, nell'ipotesi di migliorare l'efficacia e ottimizzare il profilo rischio/beneficio della terapia e di migliorarne la gestione nel lungo periodo (Mrowietz U 2014). L'associazione maggiormente riportata in letteratura tra csDMARDs e bDMARDs è quella tra MTX e anti-TNFα prevalentemente ETA e INF) (Zacharie C 2008 e Gottlieb AB 2012).

Da segnalare che nel registro PSOLAR i pazienti in terapia di associazione con MTX presentano una persistenza in terapia minore rispetto a quelli in monoterapia (Menter A 2016).

Le associazioni con fototerapia NB-UVB o acitretina sono meno segnalate, così come quelle con CSA A (Gabichlere T 2011, Lynde CW 2012, Bagel J 2011, Gisondi P 2008, Foley PA 2010)

L'associazione con CSA o PUVA richiede cautela.

Il gruppo di lavoro ritiene che l'associazione con csDMARD (in particolare MTX) possa essere considerata per ottimizzare la risposta clinica in caso di riaccensione della malattia in corso di trattamento, prima di considerare lo *switch* ad un altro biologico per perdita di efficacia.

Quesito 8

Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con farmaco biologico in caso di risposta positiva?

RACCOMANDAZIONE

La psoriasi a placche, come tutte le malattie croniche, richiede una gestione clinica periodica e continuativa.

Quando è raggiunto l'obiettivo terapeutico (*vedi quesito 3*), le schede tecniche dei farmaci biologici non riportano indicazioni in merito alla durata dei trattamenti ed in particolare all'interruzione, se non per motivi legati a condizioni cliniche intercorrenti (es: infezioni, interventi chirurgici, gravidanza, allattamento ecc.).

Comunque, le evidenze a supporto delle strategie da applicare per giungere ad una sospensione/modifica del trattamento (ad es. l'incremento del tempo tra una dose e l'altra o la riduzione del dosaggio del farmaco) sono limitate e rappresentate prevalentemente da studi osservazionali e da alcuni studi randomizzati controllati.

Il Gruppo di lavoro ritiene che, in caso di risposta clinica prolungata nel paziente che mantiene l'obiettivo terapeutico da almeno un anno, possa essere considerata la modifica dello schema posologico del bDMARDs, caso per caso, dopo un attento bilancio fra i benefici e i rischi. Attualmente sono disponibili dati non conclusivi sulla modifica dello schema posologico dell'anti-TNF α (riduzione della dose o intervalli più lunghi fra una somministrazione e l'altra). 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.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Il trattamento farmacologico della psoriasi a placche prevede un primo periodo di induzione dove la terapia è mirata al raggiungimento della remissione clinica (*vedi quesito 3*) ed un periodo successivo nel quale l'obiettivo è quello di mantenere nel tempo il risultato raggiunto.

Per il carattere cronico-ricidivante della malattia la maggior parte dei pazienti richiede un trattamento farmacologico continuativo.

Dati da studi osservazionali riportano percentuali di persistenza in terapia ad 1 anno dall'inizio del trattamento che variano dal 40% all'80% dei pazienti (Menter A 2016).

Nella pratica corrente, in caso di risposta clinica che si mantiene da almeno un anno, è lasciata allo specialista la decisione rispetto all'applicazione di strategie per ridurre i rischi dei possibili effetti collaterali legati all'uso prolungato di biologici senza incorrere possibili riacutizzazioni della malattia. I dati attualmente disponibili che possono guidare il dermatologo in questa scelta sono limitati e sostanzialmente relativi a casistiche cliniche, sono nella maggior parte dei casi retrospettivi e considerano principalmente strategie di riduzione o sospensione del biologico.

La strategia di "**dose-tapering**" dei farmaci biologici, realizzata attraverso una riduzione

delle dosi oppure allungando il tempo fra la somministrazione di una dose e l'altra, è la strategia intrapresa più di frequente (Esposito M 2017). In caso di riduzione della dose è opportuno considerare che i dati di efficacia e sicurezza sull'uso dei biologici nel lungo periodo derivano da RCT dove questi farmaci sono stati somministrati alla dose registrata e che il loro utilizzo a dosi ridotte espone ad un rischio teorico di riduzione della risposta (Mrowietz U 2014).

I dati a supporto di un prolungamento dell'intervallo fra una somministrazione e l'altra sono molto limitati e riguardano principalmente adalimumab ed ETA (Jacobs A 2015, Hansel K 2017).

Una Consensus di esperti afferma che una strategia di sospensione della terapia con biologico per motivazioni diverse da quelle riportate in scheda tecnica (es: infezioni, interventi chirurgici, gravidanza, allattamento ecc.) non è raccomandata. Tale raccomandazione è motivata dall'esistenza di alcuni studi che mostrano una maggiore efficacia della terapia continuativa rispetto ad un trattamento intermittente; altri dati mostrano che una volta persa la risposta fino ad un 20% dei pazienti non recupera un PASI₇₅ quando reintroduce lo stesso biologico come monoterapia. (Mrowietz U 2014).

Le schede tecniche dei farmaci biologici non riportano indicazioni in merito alla durata dei trattamenti ed in particolare all'interruzione, se non per motivi legati alle condizioni cliniche intercorrenti sopra riportate. Fà eccezione la scheda tecnica di ETA che prevede una durata massima del trattamento di 24 sett.; il trattamento può essere ripreso in base all'andamento clinico del paziente.

Il gruppo di lavoro, sulla base delle limitate evidenze disponibili e della propria esperienza, ritiene che, in caso di risposta clinica prolungata nel paziente che mantiene l'obiettivo terapeutico da almeno un anno, possa essere considerata la modifica della posologia del bDMARDs.

Attualmente sono disponibili dati solo sulla modifica dello schema posologico dell'anti-TNF α (riduzione della dose o intervalli più lunghi fra una somministrazione e l'altra).

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.

Quesito 9

Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con biologico?

RACCOMANDAZIONE

Nel caso di fallimento del primo bDMARD, i principali scenari clinici sono i seguenti:

- mancata risposta (inefficacia primaria)
- perdita di risposta (inefficacia secondaria)
- necessità di sospensione per comparsa di eventi avversi

Poiché le evidenze attualmente disponibili non consentono di indirizzare verso una definita strategia terapeutica nella scelta del secondo bDMARD, **il GdL è concorde nel ritenere quanto segue:**

- ◆ in caso di inefficacia primaria è ragionevole valutare l'efficacia di un secondo bDMARD e tutti i bDMARDs attualmente approvati (ADA, ETA, INF, UST, SEC, IXE, GUS, BDL, RIS e TIL) presentano prove di efficacia in questa situazione. In caso di insuccesso anche di un secondo bDMARD della stessa classe, il GdL ritiene preferibile passare ad un biologico con un differente meccanismo d'azione;
- ◆ in caso di inefficacia secondaria, il clinico dovrebbe valutare se aumentare la dose del farmaco, se associare un csDMARD oppure operare un cambio di terapia con altro bDMARD;
- ◆ in caso di sospensione per comparsa di eventi avversi, la scelta dovrebbe essere valutata caso per caso in base a criteri clinici e anamnestici.

A parità di efficacia e sicurezza, dovrà essere considerato anche il rapporto costo/opportunità dei singoli trattamenti, nel rispetto delle preferenze del paziente.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

Nella pratica clinica è stata osservata una certa variabilità di risposta ai farmaci biologici da paziente a paziente e fra biologici utilizzati.

Gli RCT registrativi descrivono, una prevalenza di **fallimento primario**, variabile da studio a studio e da farmaco a farmaco anche verosimilmente in rapporto alle diverse casistiche studiate (dall'11% al 66%). Negli studi in oggetto il fallimento primario viene definito come il non raggiungimento del PASI₇₅ nella fase di induzione della terapia (12-16 sett) (Shahwan KT 2016).

Inoltre, in un certo numero di pazienti l'uso di un determinato farmaco biologico può portare ad una perdita di risposta nel tempo, definita come **fallimento secondario**.

Infine l'esigenza di una modifica della terapia può anche essere determinata dalla comparsa di fenomeni di intolleranza per il manifestarsi di EA al farmaco in corso.

I dati provenienti dai registri internazionali mostrano che una quota non marginale di pazienti deve modificare il bDMARD in corso per inefficacia (primaria o secondaria) od intolleranza e che in questi pazienti il trattamento con altra molecola risulta essere efficace.

In particolare i dati del **registro britannico BADBIR** (3.523 paz. *naïve* al biologico) mostrano che la persistenza in terapia con ETA, INF ADA e UST è mediamente del 77% nel 1° anno di trattamento (variabile a seconda del farmaco dal 65% al 89%) e scende progressivamente fino al 53% (35%- 75%) dopo 3 anni. Il 13% dei pazienti sospendono per inefficacia, il 6% per EA e il 4% per altri motivi (Warren RB 2015).

Un più recente studio osservazionale su dati provenienti dallo stesso registro britannico ha descritto tassi di persistenza in terapia analoghi nel primo anno di trattamento anche dopo lo switch ad un secondo biologico. Infatti su 1.239 paz in fallimento terapeutico al primo biologico (95% ad un TNF α , 4% a UST e 1% altri biologici) anche in questo lavoro la % di persistenza in terapia osservata con ADA, ETA e UST è risultata mediamente del 77% (74%-79%) nel 1° anno dopo lo switch ed è scesa progressivamente fino al 58% (55%-61%) dopo 3 anni. Inoltre si è osservato che i pazienti che sospendono il primo biologico per EA hanno maggiore probabilità di sospendere anche il secondo per EA, raramente lo stesso (HR 2,48; IC95% 1,48 -4,16) (Iskandar IYK 2017).

In caso di risposta inadeguata al farmaco biologico (fallimento primario o secondario) il clinico dovrà scegliere se:

- aumentare la dose del farmaco somministrato,
- associare al biologico un csDMARDs e ottimizzarne i dosaggi
- operare un cambio di terapia con un altro farmaco biologico.

I dati pubblicati che supportano un aumento della dose sono poco numerosi e riguardano solo alcuni farmaci (ADA, ETA, INF e UST) (Smith CH 2017).

Va sottolineato che solo le schede tecniche di ADA ed ETA prevedono questa possibilità, e quindi nella maggior parte dei casi questa strategia terapeutica si configura come uso *off-label*, oltre a presentare un rapporto costo/beneficio non necessariamente favorevole. L'associazione di farmaci biologici a csDMARDs (vedi quesito 7) non è riportata in scheda tecnica e anche in questo caso deve quindi essere considerata *off-label*.

L'efficacia e sicurezza del passaggio ad un altro biologico, quando fallisce il primo, è documentata negli stessi RCT registrativi e dai risultati degli studi osservazionali derivati dai registri internazionali; essi confermano che i pazienti che hanno sospeso il trattamento per inefficacia traggono beneficio dal passaggio a un altro bDMARD anche se i tassi di risposta al secondo biologico descritti sembrano essere inferiori.

Le prove disponibili per decidere quale biologico utilizzare dopo il fallimento del primo sono limitate e le linee-guida non riportano raccomandazioni a riguardo.

Complessivamente si possono riassumere le seguenti considerazioni:

- tutti i bDMARDs disponibili (ADA, ETA, INF, UST, IXE, SEC, GUS, BDL, RIS e TIL) sono efficaci in caso di fallimento ad un primo biologico;
- la risposta ad un secondo biologico sembra essere inferiore;
- in assenza di studi testa a testa che abbiano valutato la maggiore efficacia di una molecola rispetto all'altra, le alternative percorribili sono due: utilizzare un secondo biologico con uguale meccanismo d'azione (switch), oppure scegliere un bDMARD con diverso meccanismo d'azione (swap). Non esistono studi a supporto di una strategia rispetto all'altra.

Il GdL quindi sulla base delle limitate evidenze e della propria esperienza, è concorde nel ritenere che:

- in caso di inefficacia primaria è indicato l'uso di un secondo bDMARD e tutti i bDMARDs attualmente approvati (ADA, ETA, INF, UST, SEC, IXE, GUS, BDL, RIS e TIL) presentano prove di efficacia in questa situazione. In caso di insuccesso anche di un secondo bDMARD della stessa classe, il Gruppo di lavoro ritiene preferibile passare ad un altro biologico con un differente meccanismo d'azione;
- in caso di inefficacia secondaria, il clinico dovrebbe valutare se aumentare la dose del farmaco, se associare un csDMARDs oppure operare un cambio di terapia con altro biologico;
- in caso di sospensione per comparsa di eventi avversi, la scelta dovrebbe essere valutata caso per caso in base a criteri clinici.

A parità di efficacia e sicurezza, dovrà essere considerato anche il rapporto costo/opportunità dei singoli trattamenti, nel rispetto delle preferenze del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- [Alten R 2017] Alten R, Glover J, Matsunaga N, Chisholm D, Genovese M. Efficacy and Safety Results of a Phase III Study Comparing FKB327, an adalimumab biosimilar, with the adalimumab reference product in patients with Active Rheumatoid Arthritis Comunicazione orale EULAR 2017 DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.2220.
- [Asawanonda P 2006] Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006 Jun; 54 (6): 1013-8.
- [Atawan A 2016] Atawan A et al. Oral fumaric acid esters for psoriasis: a bridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *British Journal of Dermatology* 2016;175:73-881.
- [Baddley JV 2014] Baddley JV et al. Non-viral Opportunistic Infections in New Users of TNF Inhibitor Therapy: Results of the SAFETY Assessment of Biologic ThERapy (SABER) Study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(11):1942-48.
- [Bagel J 2011] Bagel J Adalimumab plus Narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011, 10:366-371.
- [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.
- [Bimzlex® EPAR 2021]; Bimzlex : EPAR - Assessment Report 24/06/2021. www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bimzlex-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [Blauvelt A 2017a] Blauvelt A et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jan;76 (1):60-69.
- [Blauvelt A. 2017b] Blauvelt A et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: Results from the phase III, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):405-417.
- [Blauvelt A 2018] Blauvelt A, Lacour J-P, Fowler JF Jr, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Brit J Dermatol* 2018;179:623-311.
- [Boehncke WH 2015] Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983-94.
- [CHMP/EWP/2454/02 corr 2004] Committee for Medicinal Products for Human Use . Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis. London, 18 November 2004 CHMP/EWP/2454/02
- [Choe JY 2017] Choe JY, et al. A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017;76:58-64.
- [Cohen SB 2017] Cohen S et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1679-87.
- [Conway R 2015] Conway R, Low C, Coughlan RJ et al. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015;13;350:h1269. doi: 10.1136/bmj.h1269.
- [Cottin V 1996] Cottin V, Tebib J, Souquet PJ, Bernard JP, Pulmonary function in patients receiving long-term low-dose methotrexate. *Chest* 1996;109:933-938.
- [Dogra S 2013] Dogra S et al. Efficacy and safety of acitretin in three fixed doses of 25, 35 and 50 mg in adult patients with severe plaque type psoriasis: a randomized, double blind, parallel group, dose ranging study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;(3):e305-11.
- [EASL 2017] European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017;67(2):370-398.
- [EMA CHMP/EWP/2454/02 2004] Guideline on clinical investigation of medicinal products indicated for the treatment of psoriasis 2004. URL http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003329.pdf (Ultimo accesso 15 novembre 2017).
- [EMA/627077/2015] Updated recommendations to minimise the risk of the rare brain infection PML with Tecfidera®. Related recommendations apply to other fumarate medicines. 23 October 2015.
- [Enbrel® EPAR 2006]; Enbrel : EPAR - Scientific Discussion 18/10/2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/enbrel-epar-scientific-discussion_en.pdf.
- [Esposito M 2017] Esposito M Gisondi P, Conti A, Giunta A, Del Giglio M, Di Mercurio M, Veneziano L, Ferrucci G, Bianchi L, Chimenti S, Girolomoni G. Dose adjustment of biologic therapies for psoriasis in dermatological practice: a retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31:863-869.

- [Finlay AY 1994] Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994;19(3):210-6.
- [Fiorentino D 2017] Fiorentino D et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. *JAAD* 2017;77:945-854e4.
- [Foley PA 2010] Foley PA et al. Combining etanercept with traditional agents in the treatment of psoriasis: a review of the clinical evidence. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1135-43.
- [Fredriksson T 1978] Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157(4):238-44.
- [Gambichler T 2011] Gambichler T et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol* 2011; 164:1383-1386.
- [Garces S 2013] Garces S, Demengeot J, Benito-Garcia E. The immunogenicity of anti-TNF therapy in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(12):1947-55.
- [Gisondi P 2008] Gisondi P, Del Giglio M, Coteana C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol.* 2008;158:1345-9.
- [Gisondi P 2014] Gisondi P, Pezzolo E, Lo Cascio G, Girolomoni G. Latent tuberculosis infection in patients with chronic plaque psoriasis who are candidates for biological therapy. *Br J Dermatol* 2014;171: 884-890.
- [Gisondi P. 2017_1] Gisondi P, Altomare G et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *JEADV* 2017;31:774-790.
- [Gisondi P 2017_2] Gisondi P et al. Infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of chronic plaque psoriasis: data from the Psobiosimilars registry. *British Journal of Dermatology* 2017; 177:ppe325-e326.
- [Gordon KB 2016] Gordon KB, Blauvelt A, Papp KA, Langley RG, Luger T, Ohtsuki M, et al.; UNCOVER-1 Study Group; UNCOVER-2 Study Group; UNCOVER-3 Study Group. Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016;375:345-56.
- [Gordon KB 2018] Gordon KB et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet* 2018; 392: 650-61.
- [Gordon KB 2021] Gordon KB et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multi-centre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 475-86.
- [Gottlieb AB 2012] Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 649-657.
- [Gottlieb AB 2018] Gottlieb AB et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks from 2 phase 3, multicenter, randomized, double-blinded, placebocontrolled studies (CIMPASI-1 and CIMPASI-2). *JAAD* 2018; 79: 302-314.
- [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).
- [Griffiths CEM 2007] Griffiths CE et al. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-271.
- [Griffiths CEM 2010] Griffiths CEM et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med.* 2010;362:118-28.
- [Griffiths CEM 2015] Griffiths CEM et al.; Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015; 386:541-551.
- [Griffiths CEM 2017] Griffiths CEM et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176:928-38.
- [Griffiths CEM 2018] Griffiths CEM, Papp KA, Kimball AB, Randazzo B, Song M, Li S, Shen YK, Blauvelt A. Long-Term Efficacy of Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Psoriasis: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial Through Two Years. *J Drugs Dermatol.* 2018 Aug 1;17(8):826-832.
- [Hagg D 2013]. Hagg D et al. The higher proportion of men with psoriasis treated with biologics may be explained by more severe disease in men. *PLoS One* 2013; 8: e63619.
- [Hannuksela-Svahn 1999] Hannuksela-Svahn A, Sigurgeirsson B, Pukkala E, et al. Trioxsalen bath PUVA did not increase the risk of squamous cell skin carcinoma and cutaneous malignant melanoma in a joint analysis of 944 Swedish and Finnish patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:497-501.
- [Hansel K 2017] Hansel K, Bianchi L, Lanza F, Bini V, Stingeni L. Adalimumab Dose Tapering in Psoriasis: Predictive Factors for Maintenance of Complete Clearance. *Acta Derm Venereol.* 2017; 97:346-350.

- [Heydendael VM 2003] Heydendael VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *NEJM* 2003; 349:658-65.
- [Humira® EPAR 2008] Humira-H-C-481-II-38 : EPAR - Scientific Discussion - Variation 04/02/2008. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/humira-h-c-481-ii-43-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf.
- [Iskander IYK 2017] Iskander IYK et al. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018 Apr; 138 (4): 775-784.
- [Jacobs A 2015] Jacobs A, Rosumeck S, Nast A. Systematic review on the maintenance of response during systemic antipsoriatic therapy. *Br J Dermatol.* 2015;173(4):910-21.
- [Jørgensen KK 2017] Jørgensen KK et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2304-16.
- [Langley RG 2014] Langley RG et al. Secukinumab in Plaque Psoriasis — Results of Two Phase 3 Trials. *NEJM* 2014;371:326-38.
- [Langley RG 2018a] Langley RG et al Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol.* 2018 Jan;178(1):114-123.
- [Langley RG 2018b] Langley RG et al. A Phase 3 Head-to-Head Study Comparing the Efficacy and Safety of Guselkumab to Secukinumab in the Treatment of Plaque Psoriasis. *In corso di pubblicazione.*
- Lassus A, Geiger JM, Nyblom M, Virrankoski T, Kaartamaa M, Ingervo L. Treatment of severe psoriasis with etretin (RO 10-1670). *Br J Dermatol* 1987;117:333-41
- [Lebwohl M 2015] Lebwohl M. et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med.* 2015;373 (14):1318-28.
- [Lebwohl M 2018] Lebwohl M et al. Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo-controlled study (CIMPACT). *JAAD* 2018;79:266-276.
- [Leonardi CL 2008] Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-74.
- [Li K 2016] LI K. et al *Journal of Investigative Dermatology* 2016; 136, 2364-2371. Talamonti M. et al *Br Journal of Dermatol.* 2017;177: 489-96.
- [Lynde CW 2012] Lynde CW et al. A randomized study comparing the combination of NB-UVB and etanercept to etanercept monotherapy in patients with psoriasis who do not exhibit an excellent response after 12 weeks of etanercept. *J Dermatol Traet* 2012;23:261-267.
- [Melski JW 1977] Melski JW, Tanenbaum L, Parrish JA, et al. Oral methoxsalen photochemotherapy for the treatment of psoriasis. A cooperative clinical trial. *J Invest Dermatol* 1977;68:328-335.
- [Menter A 2016] Menter A et al. Drug survival of biologic therapy in a large, disease-based registry of patients with psoriasis: results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J EADV* 2016;30:1148-1158.
- [Morison WL 1982] Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1982 Jan; 6 (1): 46-51.
- [Mrowietz U 2014] Mrowietz UA, de Jong MGJ, Kragballe K, Langley R, Nast A, Puig L, Reich K, Schmitt J, Warren RB. Consensus report on appropriate treatment optimization and transitioning in the management of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J EADV* 2014;28:438-453.
- [Mrowietz U 2015] Mrowietz U et al. Secukinumab retreatment-as-needed versus fixed-interval maintenance regimen for moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, noninferiority trial (SCULPTURE). *JAAD* 2015;73(1):27-36.
- [Mrowietz U 2017] Mrowietz U et al Efficacy and safety of LAS41008 (dimethyl fumarate) in adults with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized, double-blind, Fumaderm®- and placebo-controlled trial (BRIDGE). *Br J Dermatol* 2017; 176:615- 623.
- [Naldi L 2009] Naldi L, Rzany B. Chronic plaque psoriasis. In: *Clinical Evidence*, BMJ Publishing Group 2009.
- [Naldi L 2014] Naldi L. et al. Lifestyle interventions should be an essential component of medical care for skin disease: a challenging task. *Br J Dermatol* 2014; 171:934-935).
- [Nast A 2020] Nast A et al. LG europea Euro-Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris. Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J EADV* 2020, 34, 2461-2498.
- [Nast A 2020] Nast A et al. LG europea Euro-Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris. Part 2: specific clinical and comorbid situations. *J EADV* 2021, 35, 281-317.

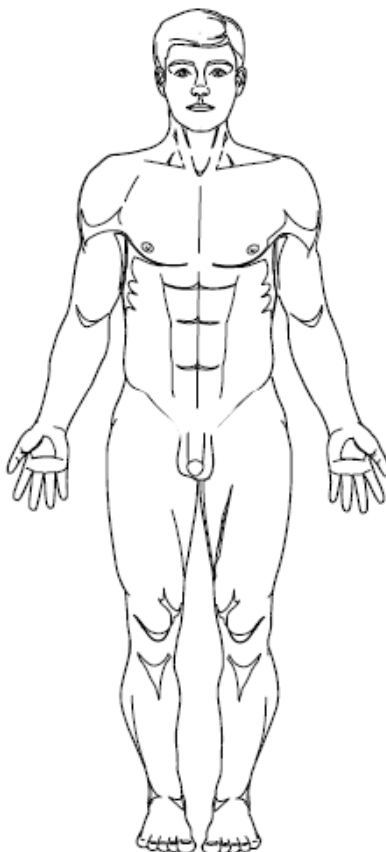
- [Ormerod AD 2010] Ormerod AD et al. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *British Journal of Dermatology* 2010;162:952-963.
- [Ortiz Z 2000] Ortiz Z, Shea B, Suarez Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2000; (2): CD000951.
- [Pang ML 2008] Pang ML, Murase JE, Koo J. An updated review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2008;4:953-64.
- [Papp KA 2008] Papp KA et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-84.
- [Papp K 2015] Papp K et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol* 2015;73:37-49.
- [Papp KA 2016] Papp KA. Et al A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016 Aug;175(2):273-86.
- [Park W 2013] Park W et al A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1605-1612.
- [Paul CF 2003] Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003;120:211-6.
- [Paul CF 2015] Paul C et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). *Br J Dermatol*. 2015 Dec;173(6):1387-99.
- [Position paper AIFA 2018] GU 104 del 7 maggio 2018.
- [Prey S 2009] Prey S, Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2009;160: 622-8.
- [Reich K 2017a] Reich K et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study *British Journal of Dermatology* 2017;177:1014-1023.
- [Reich K 2017b] Reich K et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418-431.
- [Reich K 2017c] Reich K et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept and placebo in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase IIIb, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE). *J EADV* 2017;31:507-517.
- [Reich K 2017d] Reich K et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet* 2017; 390: 276-88.
- [Reich K 2019_1] Reich K et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:831-39.
- [Reich K 2019_2] Reich K et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019; 394: 576-86.
- [Reich K 2021_a] Reich K et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet* 2021; 397: 487-98.
- [Reich K 2021_b] Reich K et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385:142-52.
- [Remicade® EPAR 2006] Remicade-H-C-240-II-0061:EPAR - Scientific Discussion - Variation 24/10/2006. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/remicade-h-c-240-ii-0073-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf
- [Remsima® EPAR 2020] Remsima/H/C/002576/II/0082 Extension of indication variation assessment report 25/06/2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/remsim-h-c-2576-ii-0082-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
- [Robinson A 2012] Robinson A et al. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *JAAD* 2012;66:369-75.
- [Salliot C 2009] Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1100-4.

- [Shahwan KT 2016] Shahwan KT, Kimball AB. Managing the dose escalation of biologics in an era of cost containment: the need for a rational strategy. *Int J Womens Dermatol* 2016; 2:151-153.
- [Shalom G 2015] Shalom G et al. Systemic Therapy for Psoriasis and the Risk of Herpes Zoster A 500000 Person-year Study. *JAMA Dermatol.* 2015;151(5):533-538.
- [Singh JA 2016] Singh JA et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis . *Arthritis & Rheumatology* 2016;68(1):1-26.
- [Smith CH 2017] Smith CH et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017.
- [Smith CH 2020] Smith CH et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update*. *British Journal of Dermatology.* 2020;183:628-637.
- [Schreiber S 2021] Schreiber S et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2021;160:2340-2353.
- [Stern RS 1995] Stern RS, Fitzgerald E, Ellis CN et al. The safety of etretinate as long-term therapy for psoriasis. Results of the etretinate follow-up study. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:44-52.
- [Stern RS 1998] Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). A meta-analysis. *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
- [Stern RS 2006] Stern RS. Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol.* 2006;142:1132-5.
- [Stern RS 2007] Stern RS. Psoralen and ultraviolet A light therapy for psoriasis *N Engl J Med* 2007;357:682-90.
- [Strober B 2023] Strober B et al. Bimekizumab maintenance of response through 3 years in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results from the BE BRIGHT open-label extension trial. *Br J Dermatol.* 2023;188(6):749-759.
- [Thaci D 2015] Thaci D et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *JAAD* 2015;73:400-9.
- [Vahlquist C 1988] Vahlquist C, Selinus I, Vessby B. Serum lipid changes during acitretin (etretin) treatment of psoriasis and palmo-plantar pustulosis. *Acta Derm Venereol.* 1988;68:300-5.
- Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *Eur J Dermatol.* 2010;20(5):593-8.
- [Warren RB 2015] Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, Ashcroft DM, Barker JNWN, Burden AD, Lunt M, McElhone K, Ormerod AD, Owen CM, Reynolds NJ, Griffiths CEM. Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2632-2640.
- [Warren RB 2017] Warren RB An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.
- [Warren RB 2021] Warren RB et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med* 2021;385:130-41.
- [Weinblatt ME 2018] Weinblatt ME et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatology* 2018;70:40-8.
- [Weinstein GD 1971] Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis. A new therapeutic schedule. *Arch Dermatol* 1971; 103: 33-8.
- West J, et al. Safety and efficacy of methotrexate in psoriasis: a meta-analysis of published trials. *PLoS One* 2016; 11: e0153740).
- [Wilkens RF 1984] Wilkens RF, Williams HJ, Ward JR, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:376-381.
- [Wolfe F 2007] Wolfe F et al. The effect of methotrexate and anti-tumor necrosis factor therapy on the risk of lymphoma in rheumatoid arthritis in 19,562 patients during 89,710 person-years of observation. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1433-1439.
- [Yiu ZZN 2018] Yiu ZZN et al. Risk of Serious Infection in Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR) *Journal of Investigative Dermatology* 2018;138: 534-41.
- [Yoo DH 2013] Yoo DH, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1613-1620.
- [Zacharie C 2008] Zachariae C et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Derm Venereol* 2008; 88:495-501.

Allegato 1.

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 (E)				
Infiltrazione (I)				
Desquamazione (D)				
Area (A)				

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%

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

Allegato 2.

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - PSORIASI

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

QUESTIONARIO SULLA QUALITÀ DELLA VITA IN DERMATOLOGIA

N° Centro: [][][][] Data: [][][][] DLQI

N° Paziente: [][][][] gg/mm/aa

Iniziali: [][][][] Diagnosi: _____ Punteggio

Lo scopo del questionario è di misurare quanto i suoi problemi alla pelle hanno influito sulla sua vita NEGLI ULTIMI 7 GIORNI. La preghiamo di fare una crocetta 1 su una sola casella per ogni domanda.

- | | | |
|---|---|---|
| 1. Negli ultimi 7 giorni, ha avuto prurito, dolore, o sensazioni di bruciore alla pelle? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | |
| 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 | |
| 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 | 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 | 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 | 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 | 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 | 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 | |
| 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 | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |
| 9. Negli ultimi 7 giorni, i suoi problemi alla pelle le hanno creato difficoltà di carattere sessuale? | Moltissimo
Molto
Un po'
Per niente | 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 | Non riguarda il mio caso <input type="checkbox"/> |

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

(segue)

Allegato 2.

STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA - PSORIASI

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

PUNTEGGIO

3 = moltissimo

2 = molto

1 = un po'

0 = per niente

0 = domande non risposte

3 = risposta positiva a domanda n. 7

CALCOLO DEL PUNTEGGIO TOTALE

SOMMARE I PUNTI RISULTANTI DA OGNI SINGOLA RISPOSTA

PUNTEGGIO MASSIMO: 30 PUNTI

PUNTEGGIO MINIMO: 0 PUNTI

Più alto è il punteggio calcolato, maggiore 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

