



Linee guida terapeutiche / 7

# Trattamento sistemico dell'Artrite Psoriasica nell'adulto

*con particolare riferimento  
ai farmaci biotecnologici (bDMARDs)  
ed ai "targeted synthetic" (tsDMARDs)*

## SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI

*Aggiornamento di Luglio 2023*

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

Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare

## Premessa

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

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

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

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

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

## Gruppo di lavoro multidisciplinare in Reumatologia e Dermatologia RER

### Reumatologi

Bezzi A. (Azienda USL della Romagna)

Caruso A. (Azienda USL di Reggio Emilia)

Fusconi M. (IRCCS-Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna e AUSL di Bologna)

Govoni M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)

Salvarani C. (Azienda USL di Reggio Emilia)

Sebastiani M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Modena)

### Dermatologi

Conti A. (Azienda USL della Romagna)

Corazza M. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara)

Di Lernia V. (Azienda USL di Reggio Emilia)

Di Nuzzo S. (Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma)

Motolese A. (Azienda USL di Reggio Emilia)

Patrizi A. (Professore Alma Mater Università di Bologna)

### Metodologia e coordinamento

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

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



Linee guida terapeutiche n. 7 - Sintesi delle raccomandazioni (luglio 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 di Assistenza Territoriale.*

## I quesiti clinici

<b>Quesito 1.</b>	Che cosa si intende per Artrite Psoriasica e quali criteri si utilizzano per la diagnosi? Quali sono gli scenari clinici in cui viene classificata?	<i>pag. 4</i>
<b>Quesito 2.</b>	Come definire il grado di attività dell'Artrite Psoriasica? Quali sono i fattori prognostici di gravità di malattia?	<i>pag. 5</i>
<b>Quesito 3.</b>	Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica?	<i>pag. 6</i>
<b>Quesito 4.</b>	Qual è lo standard iniziale di cura per ogni scenario clinico?	<i>pag. 7</i>
<b>Quesito 5.</b>	Come definire la risposta al trattamento? Quando iniziare un trattamento con bDMARDs?	<i>pag. 9</i>
<b>Quesito 6.</b>	Quali i criteri di scelta fra i bDMARDs disponibili? Quali i dati di sicurezza?	<i>pag. 11</i>
<b>Quesito 7.</b>	Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs? Quali i dati di sicurezza?	<i>pag. 12</i>
<b>Quesito 8.</b>	Esistono criteri per associare un csDMARD ad un bDMARD o ad un tsDMARD?	<i>pag. 14</i>
<b>Quesito 9.</b>	Quale farmaco utilizzare se fallisce il 1° trattamento con bDMARDs o tsDMARDs?	<i>pag. 14</i>
<b>Quesito 10.</b>	Ci sono criteri per definire la durata del trattamento con bDMARDs o tsDMARDs in caso di risposta positiva?	<i>pag. 15</i>
<b>Indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN di bDMARDs e tsDMARD.</b>		<i>pag. 16</i>

La presente sintesi riporta in allegato i principali strumenti clinimetrici per la valutazione dell'attività di malattia e della risposta al trattamento nei vari scenari considerati (allegati 1-7, pag 18-26) .

## Quesito 1

- **Che cosa si intende per artrite psoriasica (AP) e quali criteri si utilizzano per la diagnosi?**
- **Quali sono gli scenari clinici in cui viene classificata la AP?**

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

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

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

*Scenario 1:* predominanza di artrite periferica

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

*Scenario 3:* predominanza di entesite

*Scenario 4:* predominanza di dattilite

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

## Quesito 2

- **Come definire il grado di attività dell' AP?**
- **Quali sono i fattori prognostici di gravità della malattia?**

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

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

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

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

### Fattori prognostici negativi

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

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

### Quesito 3

#### • Quali sono gli obiettivi generali della strategia terapeutica?

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

- Artrite periferica (scenario 1): la remissione clinica (DAPSA  $\leq 4$ ) oppure una bassa attività di malattia (DAPSA  $\geq 5$  e  $\leq 14$ ) oppure uno stato di *Minimal Disease Activity* (MDA),
- Spondiloartrite (scenario 2): il miglioramento relativo del BASDAI  $\geq 50\%$  o assoluto di  $\geq 2$  punti
- Entesite (scenario 3) una riduzione del LEI associata ad un rilevante miglioramento clinico e con scomparsa della flogosi.
- Dattilite (scenario 4): una riduzione  $\geq 50\%$  del dolore rispetto al baseline, misurato su una scala VAS, associata ad una riduzione del numero di dita coinvolte.
- Prevalente componente cutanea (scenario 5): la remissione clinica completa oppure in alternativa il raggiungimento di PASI<sub>90</sub> e/o un residuo PASI  $\leq 2$  (attività minima di malattia) mantenendola nel tempo. Per quanto riguarda il coinvolgimento ungueale e le sedi difficili (viso, palmo-plantari e genitali) il Gruppo di Lavoro concorda di fare riferimento ad un PGA  $\leq 1$ .

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

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

## Quesito 4

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

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

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

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

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

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

◆ artrite periferica (scenario 1):

- poliartrite o mono-oligoartrite con fattori prognostici negativi (scenario 1a): l'uso di MTX, sulla base della propria esperienza clinica e di un favorevole rapporto costo-beneficio; in alternativa:
  - LEF in caso di prevalente impegno articolare;
  - CSA può essere considerata in casi selezionati, se presente un coinvolgimento cutaneo clinicamente rilevante o in caso di controindicazione e presenza di effetti collaterali a MTX. Si raccomanda un attento monitoraggio della funzionalità renale e della pressione arteriosa;
  - SSZ rappresenta una ulteriore possibile opzione in assenza di manifestazioni cutanee importanti. La sua prescrizione dovrà seguire il percorso stabilito per la prescrizione dei farmaci *off label*.
- mono-oligoartrite senza fattori prognostici negativi (scenario 1b): FANS e/o infiltrazioni locali con steroidi; in caso di non risposta entro 4 settimane, vedi scenario 1a.

(continua)

**Quesito 4 (segue)****• Qual è lo standard iniziale di cura per ogni scenario clinico?***(segue)*

- ◆ spondilite psoriasica (scenario 2), l'utilizzo di FANS .
- ◆ entesite (scenario 3), l'utilizzo di FANS e/o la terapia infiltrativa locale con steroide.
- ◆ dattilite (scenario 4), l'utilizzo di FANS e la terapia infiltrativa locale con steroide; in caso di controindicazione o non risposta o intolleranza ai FANS si può considerare l'uso di MTX.
- ◆ predominanza di psoriasi cutanea e/o ungueale (scenario 5), di ricorrere a farmaci efficaci per le manifestazioni cutanee e articolari e come farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni specifiche, a MTX.

## Quesito 5

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

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

### artrite periferica ed entesite:

- remissione clinica (DAPSA  $\leq 4$ )
  - stato di Minimal Disease Activity (MDA)
  - bassa attività di malattia (DAPSA  $\geq 5$  e  $\leq 14$ )
- } integrati con la valutazione clinica nel singolo paziente

### spondilite: lo score BASDAI o in alternativa lo score ASDAS-PCR:

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

### dattilite: in assenza di uno score validato

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

### psoriasi a placche:

- PASI<sub>75</sub> (miglioramento del 75% del PASI iniziale)
- risposte  $\geq$ PASI<sub>50</sub> e  $\leq$ PASI<sub>75</sub> associate ad un DLQI  $< 5$ , se apprezzate dal paziente

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

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

- ◆ Poliartrite periferica: malattia attiva (almeno 4 articolazioni dolenti o tumefatte) e al fallimento\* di almeno 1csDMARDs (MTX o in caso di controindicazioni o eventi avversi LEF o CSA o SSZ) assunto per almeno 3 mesi.
- ◆ Artrite periferica mono/oligoarticolare: malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente oppure la comparsa di nuova erosione o peggioramento di una precedente e fallimento\* di almeno un csDMARDs

(continua)

## Quesito 5 (segue)

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

(segue)

- ◆ **Spondilite psoriasica:** malattia attiva da  $\geq 4$  settimane, BASDAI  $\geq 4$  e fallimento\* di almeno 2 FANS/COXIB per un periodo di 4-6 settimane al dosaggio massimo tollerato;
- ◆ **Entesite:** malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente e fallimento\* di:
  - 1 FANS (per almeno 4-6 settimane) e
  - almeno 2 iniezioni infiltrative locali con corticosteroidi;
- ◆ **Dattilite:** malattia attiva che compromette in modo rilevante la qualità della vita del paziente e fallimento\* di almeno 1 FANS (di durata a giudizio del clinico) o MTX e della terapia infiltrativa locale con steroide.
- ◆ **Psoriasi cutanea e ungueale:** malattia attiva (PASI  $> 10$  o BSA  $> 10\%$  oppure BSA  $< 10\%$  o PASI  $< 10$  associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) e *fallimento\** di un trattamento con MTX oppure ciclosporina oppure dimetilfumarato (per i particolari si vedano le Linee guida terapeutiche/1 "Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave" [DocPTR 94]).

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

## Quesito 6

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

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

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

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

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

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

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

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

## Quesito 7

- Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs?
- Quali i dati di sicurezza?

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

### Inibitore della fosfodiesterasi 4

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

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

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

### Inibitori delle Janus Kinasi

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

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

- **Tofacitinib**, in associazione con MTX in pazienti con malattia a prevalente impegno periferico e con poliartrite o mono/oligoartrite;
- **Upadacitinib** in monoterapia o in associazione a MTX.

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

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

(segue)

## Quesito 7 (segue)

- **Qual è il posto in terapia dei tsDMARDs?**
- **Quali i dati di sicurezza?**

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

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

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

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

Il GdL per una migliore definizione dei fattori di rischio individuati da EMA concordati fare riferimento alle specificazioni pubblicate da EULAR nell'aggiornamentodel 2022 delle raccomandazioni sul trattamento dell'AR

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

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

La LG EULAR 2022 sul trattamento dell'Artrite Reumatoide suggerisce di considerare:

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

## Quesito 8

- **Esistono criteri per associare un csDMARD ad un bDMARD o ad un tsDMARD?**

Non sono attualmente disponibili dati conclusivi rispetto al valore aggiunto di una terapia di associazione (bDMARD + csDMARD oppure tsDMARD + csDMARD) rispetto alla sola terapia con bDMARD nel trattamento dell'AP\*.

Un csDMARD potrà comunque essere associato ad un farmaco biologico o "targeted syntetic" secondo il giudizio del clinico

\* secondo la scheda tecnica infliximab e certolizumab sono da utilizzare preferenzialmente in associazione con MTX (ne è consentito l'uso in monoterapia solo in caso di controindicazione/intolleranza), mentre per TOFA ne è obbligatoria la associazione

## Quesito 9

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

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

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

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

## Quesito 10

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

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

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

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

## Indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN di bDMARDs e tsDMARD da RCP (ultimo accesso [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) agosto 2023)

<b>anti-TNF<math>\alpha</math> (TNF-i)</b>	
<b>Adalimumab</b> <i>(sottocute)</i> originatore o biosimilare	Trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs-DMARDs) è stata inadeguata.
<b>Certolizumab</b> <i>(sottocute)</i>	In combinazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARD sia risultata inadeguata.
<b>Etanercept</b> <i>(sottocute)</i> originatore o biosimilare	Trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata.
<b>Golimumab</b> <i>(sottocute)</i>	Singolarmente o in associazione con metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, negli adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici che modificano la malattia (DMARD).
<b>Infliximab</b> <i>(endovena e sottocute)</i> originatore o biosimilare	Trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con DMARD. Infliximab deve essere somministrato: in associazione con metotrexato o singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al metotrexato o per i quali esso sia controindicato.
<b>anti-IL12/23 (IL12/23-i)</b>	
<b>Ustekinumab</b> <i>(sottocute)</i>	Da solo o in associazione a MTX, è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia non biologici (DMARDs) è risultata inadeguata.
<b>anti-IL17 (IL17-i)</b>	
<b>Ixekizumab</b> <i>(sottocute)</i>	Da solo o in associazione a metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD)
<b>Secukinumab</b> <i>(sottocute)</i>	Da solo o in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti quando la risposta a precedente terapia con farmaci antireumatici in grado di modificare il decorso della malattia (DMARD) è risultata inadeguata.
<b>anti-IL23 (IL23-i)</b>	
<b>Guselkumab</b> <i>(sottocute)</i>	Da solo o in associazione a metotrexato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che hanno mostrato intolleranza a una precedente terapia con farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD)
<b>Risankizumab</b> <i>(sottocute)</i>	Da solo o in associazione con metotressato (MTX), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva in adulti che hanno manifestato una risposta inadeguata o un'intolleranza a uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD)

## Indicazioni autorizzate e rimborsate dal SSN di BDMARDs e tsDMARD da RCP (ultimo accesso [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) agosto 2023)

### inibitore delle fosfodiesterasi-4 (PDE4-i)

#### Apremilast

(orale)

Da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs), è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica (PsA) attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD.

#### **Indicazione rimborsata SSN su prescrizione con Piano Terapeutico**

Limitatamente a pazienti adulti che abbiano risposto in modo inadeguato o siano risultati intolleranti ad almeno due DMARDs convenzionali e nei quali l'uso dei farmaci biologici sia controindicato o non tollerato.

### inibitori della Janus Kinasi (JAK-i)

#### Tofacitinib

(orale)

In **associazione con MTX** è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad una precedente terapia con un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD)

**Indicazione rimborsata SSN su Scheda di Prescrizione Cartacea:** In **associazione con MTX** è rimborsato in pazienti adulti con PsA attiva, con prevalente impegno periferico e con poliartrite o mono/oligo-artrite, **se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA** (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari - come infarto del miocardio o ictus, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro) dopo risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARD e al fallimento\* del trattamento precedente con uno o più TNFi rimborsati per l'indicazione;

**se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA:** unicamente al fallimento\* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate per l'indicazione (csDMARD, TNFi, anti-interleuchine, ecc) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore

#### Upadacitinib

(orale)

nel trattamento dell'artrite psoriasica attiva nei pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o che sono intolleranti ad uno o più DMARD. Può essere somministrato in monoterapia o in associazione con metotrexato.

**Indicazione rimborsata SSN su Scheda di Prescrizione Cartacea:** In **associazione con MTX** è rimborsato in pazienti adulti con PsA attiva, con prevalente impegno periferico e con poliartrite o mono/oligo-artrite, **se in assenza dei fattori di rischio indicati da EMA** (età pari o superiore a 65 anni, a rischio aumentato di gravi problemi cardiovascolari - come infarto del miocardio o ictus, fumatori o ex-fumatori di lunga durata e a maggior rischio di cancro) dopo risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con uno o più csDMARD e al fallimento\* del trattamento precedente con uno o più TNFi rimborsati per l'indicazione;

**se in presenza dei fattori di rischio indicati da EMA:** unicamente al fallimento\* di tutte le opzioni terapeutiche rimborsate per l'indicazione (csDMARD, TNFi, anti-interleuchine, ecc) ritenute clinicamente opportune/possibili dal medico prescrittore

## Allegato 1.

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

#### INDICE FUNZIONALE DI DISABILITÀ - Health Assessment Questionnaire (HAQ)

(Fries JF 1980 , validato da Ranza R, Marchesoni A 1993)

E' in grado di:	
<b>LAVARSI E VESTIRSI</b>	
1) vestirsi da solo, allacciarsi le scarpe e abbottonarsi gli abiti?	
2) lavarsi i capelli?	
<b>ALZARSI</b>	
3) alzarsi da una sedia senza braccioli?	
4) entrare ed uscire dal letto?	
<b>MANGIARE</b>	
5) tagliare la carne?	
6) portare alla bocca una tazza o un bicchiere pieni?	
7) spezzare il pane con le mani?	
<b>CAMMINARE</b>	
8) camminare su un terreno in piano?	
9) salire cinque gradini?	
<b>IGIENE</b>	
10) lavare ed asciugare ogni parte del proprio corpo?	
11) fare un bagno nella vasca?	
12) sedersi ed alzarsi dal water?	
<b>PRENDERE</b>	
13) prendere e tirar giù un oggetto di un chilo (un sacchetto di zucchero) da un ripiano posto appena sopra la testa?	
14) chinarsi e raccogliere un indumento caduto a terra?	

(segue)

<b>APRIRE</b>	
15) aprire la portiera della macchina?	
16) svitare il coperchio di un barattolo già aperto in precedenza?	
17) aprire e chiudere i rubinetti?	
<b>ATTIVITÀ VARIE</b>	
18) andare a fare la spesa?	
19) entrare ed uscire dalla macchina?	
20) fare lavoretti domestici o passare con lucidatrice o aspirapolvere?	

**PUNTEGGIO DA INDICARE:**

0 = sì, senza difficoltà

1 = con qualche difficoltà

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

3 = assolutamente no

**INDICE FUNZIONALE**

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

**0.0 - 1.0 = DEFICIT LIEVE**

**1.1 - 2.0 = DEFICIT MODERATO**

**2.1 - 3.0 = DEFICIT GRAVE**

**Ausili o attrezzi di cui ha necessità per le attività elencate a fianco (\*)**

- Bastone
  - Passeggino
  - Stampelle
  - Sedia a rotelle
  - Utensili speciali o su misura
  - Sedie speciali o su misura
  - Attrezzi usati per vestirsi (aggancia-bottoni, chiudi cerniera, calzascarpe ecc.)
  - Sedile alto per toilette
  - Sedile per vasca da bagno
  - Apribarattolo (per barattoli già aperti in precedenza)
  - Asse per vasca da bagno
  - Braccio allungabile da usarsi nel bagno
  - Altro (specificare)
- .....

## Allegato 2.

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

#### Valutazione globale del paziente (PaGA)

Scala Analogico Visiva (da 1 a 10 cm)

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



#### Valutazione globale del medico (PhGA)

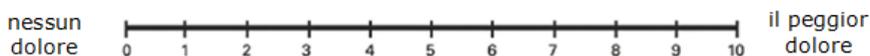
Scala Analogico Visiva (da 1 a 10 cm)

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



#### Scala Analogico Visiva (VAS) del dolore

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



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

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

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

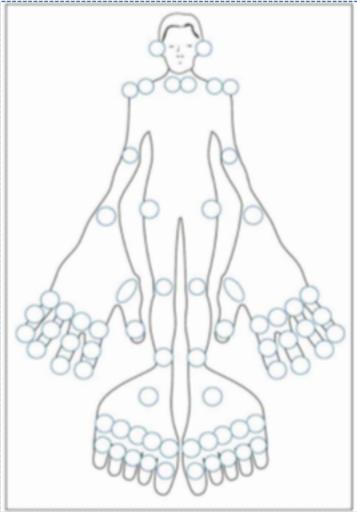
- ◆ Le misurazioni più valide ed aderenti alla realtà sono rappresentate dalla **media dei valori di tre misurazioni quotidiane di dolore attuale**, o, in caso d'impossibilità ad eseguire ripetuti monitoraggi nella giornata, dalla **rilevazione del dolore di maggiore intensità**.

### ALLEGATO 3.

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

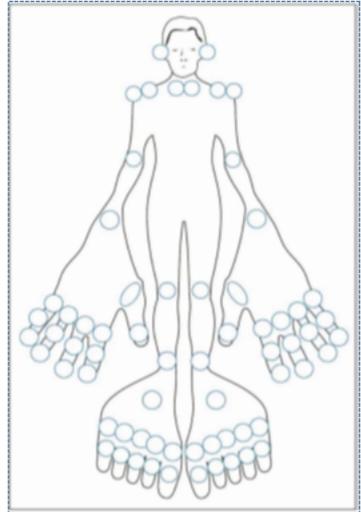
**DAPSA** (*Disease Activity in PSoriatic Arthritis*) **index** (Schoels M 2010)

#### Articolazioni dolenti



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

#### Articolazioni tumefatte



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

3. PCR (mg/dl): \_\_\_\_\_

#### 4. Valutazione del paziente su attività di malattia e dolore

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

non attiva molto attiva

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

nessuno molto dolore

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

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

## Allegato 4.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA E LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO - ARTRITE PERIFERICA

#### MDA (Minimal Disease Activity) e VLDA (Very Low Disease Activity) (Coates LC, Fransen J 2010)

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

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

## Allegato 5.

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

#### Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

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

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

1. Grado di affaticamento/stanchezza avvertito

assente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 molto intenso

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

assente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 molto intenso

3. Grado di dolore alle articolazioni diverse da schiena, al collo e all'anca

assente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 molto intenso

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

assente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 molto intenso

5. Intensità della rigidità provato al momento del risveglio

assente 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 molto intenso

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

0 ore 1/2 ora 1 ora 1+1/2 ore ≥2 ore  
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

#### Calcolo del punteggio BASDAI

$$\{ 1 + 2 + 3 + 4 + [(5 + 6)/2] \} / 5 = \boxed{\phantom{00}}$$

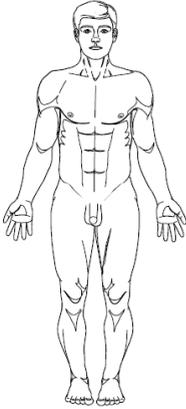
Più alto è il punteggio totale ottenuto più grave il grado di disabilità determinato dalla malattia.

## Allegato 6.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA E LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO- PSORIASI

#### Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

(Fredriksson T 1978)



	Testa (T)	Arti superiori (AS)	Tronco (TR)	Arti inferiori (AI)
<b>Eritema</b>				
<b>Infiltrazione</b>				
<b>Desquamazione</b>				
<b>Area</b>				

#### PER ERITEMA, INFILTRAZIONE E DESQUAMAZIONE:

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

#### PER AREA:

1 = < 10%

2 = 10-29%

3 = 30-49%

4 = 50-69%

5 = 70-89%

6 = 90-100%

#### PASI:

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

## Allegato 7.

### STRUMENTI CLINIMETRICI PER VALUTARE L'ATTIVITÀ DI MALATTIA E RISPOSTA AL TRATTAMENTO- PSORIASI

#### Dermatology Life Quality Index (DLQI)

(Baranzoni N 2007)

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

(segue)

(segue Allegato 7)

**Dermatology Life Quality Index (DLQI)**

(Baranzoni N 2007)

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

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

**PUNTEGGIO**

3 = moltissimo

2 = molto

1 = un po'

0 = per niente

0 = domande non risposte

3 = risposta positiva a domanda n. 7

**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**



