



# REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

18 DIC. 2019

DECRETO N. 142 DEL .....

OGGETTO: Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento della psoriasi di grado moderato severo. Aggiornamento ottobre 2019. Recepimento.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Si recepisce il documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento della psoriasi di grado moderato severo, aggiornato a ottobre 2019, licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione del Veneto nella seduta del 3.10.2019.

IL DIRETTORE GENERALE  
AREA SANITA' E SOCIALE

- VISTA la D.G.R. 21.1.2019, n. 36 "Rete regionale delle Commissioni preposte alla valutazione dei farmaci. Rinnovo della Commissione Tecnica Regionale Farmaci per il triennio 2019-2021. Aggiornamento delle funzioni delle Commissioni Terapeutiche Aziendali" laddove attribuisce alla CTRF, tra gli altri, il compito di licenziare raccomandazioni o linee di indirizzo per il corretto uso di singoli farmaci o categorie terapeutiche utilizzando la metodologia che analizza le prove di evidenza scientifica e l'*Health Technology Assessment*, stabilendo che, per l'adozione dei provvedimenti, le determinazioni della CTRF siano inoltrate all'Area Sanità e Sociale per il controllo sulla coerenza con le attività di programmazione regionale, nonché per le ricadute economiche ed organizzative degli stessi;
- VISTO il proprio decreto n. 92 del 25.7.2017 "Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento della psoriasi di grado moderato severo. Recepimento";
- VISTO il decreto del direttore dell'UO Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici n.19 del 9.11.2016 "Commissione Tecnica Regionale Farmaci: istituzione dei Gruppi di lavoro per il monitoraggio dei farmaci biologici per l'area reumatologica, l'area dermatologica e l'area gastroenterologica", come integrato con successivo decreto n. 153 del 21.7.2017;
- ESAMINATO il documento di aggiornamento delle linee di indirizzo regionali per l'impiego dei farmaci per il trattamento della psoriasi di grado moderato severo, elaborato dal suddetto Gruppo di lavoro, licenziato con prescrizioni dalla CTRF nella seduta del 3.10.2019.

DECRETA

1. di recepire il Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento della psoriasi di grado moderato severo, aggiornato ad ottobre 2019, licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci della Regione del Veneto nella seduta del 3.10.2019, **Allegato A**, parte integrante del presente provvedimento;

2. di dare atto che il presente provvedimento non comporta spesa a carico del bilancio regionale;
3. di comunicare il presente provvedimento al Azienda Zero, Aziende ULSS, Aziende Ospedaliere, IRCCS e Strutture private-accreditate regionali;
4. di pubblicare il presente provvedimento in forma integrale nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to Dr. Domenico Mantoan



**REGIONE DEL VENETO**

giunta regionale

Allegato A al Decreto n. **142** del **18 DIC. 2019**

pag. 1/23

**DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE PER L'IMPIEGO  
DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI  
DI GRADO MODERATO SEVERO**

(Documento licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 36/2019, nella  
seduta del 3 ottobre 2019)

Data di redazione del documento: giugno 2017  
Data di aggiornamento del documento: ottobre 2019





**La redazione è a cura del Gruppo di lavoro per il monitoraggio dei farmaci biologici per l'area dermatologica** (Istituito con decreto del Direttore dell'Unità Organizzativa Farmaceutico-Protesica-Dispositivi Medici n. 153 del 21.07.2017)

- Margherita Andretta - UOC HTA, Azienda Zero (Coordinatrice)
- Anna Belloni Fortina - UOS Dermatologia Pediatrica, AO di Padova
- Silvia Manfrè - Farmacia Ospedaliera, AOUI di Verona
- Luigi Naldi - UOC Dermatologia, Azienda ULSS 8 Berica
- Giampietro Girolomoni - UOC Dermatologia, AOUI di Verona
- Paolo Gisondi - UOC Dermatologia, AOUI di Verona
- Stefano Piaserico - UOC Dermatologia, AO di Padova

**Segreteria del Gruppo di Lavoro**

- Anna Michela Menti - UOC HTA, Azienda Zero
- Sara Nocera - UOC HTA, Azienda Zero

**Questo documento va citato come:**

Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento della psoriasi di grado moderato-severo. Azienda Zero, Regione del Veneto. Padova, ottobre 2019.

Chiunque è autorizzato a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.



**DOCUMENTO DI INDIRIZZO REGIONALE PER L'IMPIEGO DEI FARMACI PER IL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI DI GRADO MODERATO-SEVERO****Premessa**

La psoriasi è definita come una malattia infiammatoria della pelle ad andamento cronico-recidivante che nella sua forma più comune si manifesta con placche eritemato-squamose che possono interessare qualsiasi area del corpo; le sedi più colpite risultano le superfici estensorie di avambracci e tibie, le regioni peri-ombelicali, peri-anale, retro-auricolare e il cuoio capelluto<sup>1</sup>.

Il meccanismo alla base della psoriasi è di tipo multifattoriale in cui hanno un ruolo chiave fattori immunologici, con il coinvolgimento di cellule presentanti l'antigene che producono interleuchina (IL) 23, polarizzazione della risposta linfocitaria con formazione di linfociti T helper 17, secrezione di citochine proinfiammatorie, quali IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-17, che stimolano la proliferazione cutanea dei cheratinociti che a loro volta concorrono a mantenere un circuito infiammatorio<sup>1,2</sup>. Tra i fattori extra-genetici che influenzano la progressione e il mantenimento della malattia vanno segnalati il sovrappeso/obesità e il fumo di sigaretta.

Recenti evidenze suggeriscono come dal concetto di psoriasi intesa come patologia ad esclusivo interessamento cutaneo si stia rapidamente passando a quello di psoriasi intesa come malattia sistemica<sup>3</sup>. Un ampio spettro di comorbidità si associa a questa condizione: oltre all'artrite psoriasica che colpisce circa il 20% dei pazienti, sono comprese, tra le più frequenti, le malattie infiammatorie croniche intestinali, la sindrome metabolica, la steatosi epatica non alcolica e i disturbi psicologici, quali depressione e ansia<sup>3,4,5</sup>. La sindrome metabolica concorre, insieme all'infiammazione cronica e a fattori di rischio associati alla psoriasi, come il fumo di sigaretta e l'obesità, ad aumentare in modo significativo il rischio di malattie cardiovascolari che possono comparire anche precocemente nel paziente psoriasico.

Molti pazienti affetti da psoriasi, specie se moderata-grave, riferiscono una significativa riduzione della qualità della vita a causa dei sintomi specificamente cutanei (prurito cronico, sanguinamento, coinvolgimento delle unghie), dei problemi legati ai trattamenti (cattivo odore, disagio fisico, effetti collaterali sistemici, costi) e dei risvolti psico-sociali secondari che questa patologia comporta.

Considerando le comorbidità e l'influenza del sovrappeso/obesità sull'insorgenza, gravità e risposta ai trattamenti della psoriasi<sup>6</sup>, risulta fondamentale che tutti gli specialisti e i Centri regionali che si occupano di tale patologia, adottino un approccio "olistico" alla gestione del paziente psoriasico che promuova appropriati regimi di vita (controllo dietetico e incentivazione dell'attività fisica) accanto al trattamento più strettamente farmacologico.

I trattamenti farmacologici attualmente disponibili per il trattamento della psoriasi a placche di grado moderato-severo sono:

- terapie sistemiche non biologiche di prima linea: acitretina, ciclosporina e metotrexato, (cosiddetti farmaci sistemici "convenzionali") e dimetilfumarato (definiti impropriamente come *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* - DMARDs)
- terapie sistemiche non biologiche non di prima linea: apremilast (inibitore della fosfodiesterasi-4);
- terapie sistemiche con farmaci biologici: inibitori del fattore di necrosi tumorale  $\alpha$  (anti TNF- $\alpha$ : adalimumab, etanercept, infliximab), inibitori di IL 12 e 23 (ustekinumab), inibitori di IL 23 (guselkumab), inibitori di IL 17 (secukinumab e ixekizumab) e inibitori del recettore di IL 17 (brodalumab).

Il GdL è concorde nel ritenere che la progressione di trattamento da farmaci sistemici non biologici di prima linea verso i farmaci biologici sia dettata, in buona parte e con opportuna ragionevolezza, da considerazioni relative al rapporto costo-beneficio delle stesse terapie, necessarie per la loro sostenibilità. L'introduzione dei biosimilari può modificare in maniera significativa tale rapporto. Inoltre, lo sviluppo di nuovi farmaci come gli antagonisti di IL23, che possono indurre prolungati periodi di remissione clinica specie in pazienti con psoriasi recente, potrebbe giustificare trattamenti più precoci e intermittenti con tali farmaci. Strategie di prevenzione della progressione di malattia andrebbero, comunque, valutate all'interno di studi clinici controllati sviluppati ad hoc.



**Epidemiologia**

La prevalenza stimata della patologia nel paziente adulto a livello mondiale è circa dell'1-3%<sup>7</sup>, ma molte sono le differenze dovute a fattori genetici e ambientali (etnia, latitudine, clima)<sup>8</sup>. In circa il 33% dei casi la psoriasi si manifesta entro i 16 anni<sup>9</sup> con una prevalenza in età pediatrica dello 0,5-2%<sup>10</sup>.

Nella popolazione generale italiana si può stimare che circa 1.500.000 individui siano affetti da psoriasi<sup>11,12</sup>: di questi, una proporzione calcolabile nell'ordine del 10-20% soffre di forme medio-gravi mentre lo 0,1% soffre di varianti molto gravi o complicate come la psoriasi eritrodermica e la psoriasi pustolosa generalizzata. Circa il 20% presenta, come si è detto, artrite psoriasica.

L'incidenza della patologia nell'adulto e nella popolazione pediatrica è stimata in 2,3-3,2 casi per 1.000 persone/anno<sup>13</sup>.

Non esistono dati certi di prevalenza e incidenza della psoriasi nella Regione Veneto. A settembre 2019 risulta che circa 1.500 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche sono in trattamento con farmaci biologici.



**Obiettivo**

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire raccomandazioni sull'impiego dei farmaci indicati per il trattamento della psoriasi:

- analizzando le evidenze cliniche disponibili;
- definendo i criteri di scelta, nel caso siano presenti più alternative terapeutiche;
- valutando il ruolo dell'aderenza alla terapia;
- verificando quando è possibile sospendere la terapia;
- identificando degli indicatori di monitoraggio per l'appropriatezza prescrittiva.

Qualora siano disponibili evidenze di letteratura, le raccomandazioni espresse dal gruppo di lavoro sono state qualificate con un Livello della prova e una Forza della raccomandazione, espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A e E) secondo il sistema di grading adottato dal Piano Nazionale Linee Guida<sup>14</sup> (**Box 1**).

Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici. La forza della raccomandazione si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione, obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

**Box 1. Livelli della prova e forza della raccomandazione secondo il PNLG<sup>13</sup>.**

<b>LIVELLI DI PROVA</b>	
<b>I</b>	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
<b>II</b>	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
<b>III</b>	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
<b>IV</b>	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
<b>V</b>	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
<b>VI</b>	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
<b>FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI</b>	
<b>A</b>	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
<b>B</b>	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
<b>C</b>	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
<b>D</b>	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
<b>E</b>	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Il documento è da intendersi come strumento suscettibile a possibili revisioni periodiche.



**Quesito 1. Quando iniziare il trattamento con una terapia biologica sistemica?**

**Raccomandazioni**

1. Il trattamento con una terapia biologica sistemica in età adulta deve essere intrapreso qualora la malattia psoriasica si presenti di grado moderato-severo nonostante un adeguato trattamento di almeno 3 mesi con almeno un farmaco sistemico non biologico di prima linea (acitretina o ciclosporina o metotrexato o dimetilfumarato) a dosaggio raccomandato.

**Livello della prova: I**

**Forza della raccomandazione: A**

2. In casi particolari, in caso di fallimento terapeutico a un primo farmaco sistemico non biologico di prima linea e in assenza di intolleranza/controindicazioni, si ritiene debba essere preso in considerazione il trattamento con un secondo farmaco sistemico non biologico di prima linea.

**Livello della prova: VI**

**Forza della raccomandazione: B**

3. Il trattamento con una terapia biologica sistemica in età pediatrica deve essere intrapreso qualora la malattia psoriasica si presenti di grado moderato-severo nonostante un'adeguata terapia a base di farmaci topici e/o fototerapia.

**Livello della prova: VI**

**Forza della raccomandazione: A**

**Commento**

**PAZIENTE ADULTO**

Secondo quanto stabilito in termini di rimborsabilità dall'Agenzia Italiana del Farmaco<sup>15</sup> e sulla base delle più recenti linee guida<sup>5,16,17</sup> e degli studi disponibili<sup>18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31</sup>, il trattamento con una terapia biologica sistemica in età adulta deve essere intrapreso qualora la malattia psoriasica si presenti di grado moderato-severo nonostante un trattamento di prima linea con farmaci sistemici non biologici o con dimetilfumarato.

Devono essere pertanto soddisfatti i seguenti due criteri di eleggibilità:

1. PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) >10 e BSA (*Body Surface Area*) >10% oppure PASI <10 e BSA <10% associati a lesioni gravi in aree critiche quali viso o palmari/plantari o ungueali o genitali;
2. Mancata risposta ad almeno un farmaco sistemico non biologico di prima linea (acitretina o ciclosporina o metotrexato o dimetilfumarato) o intolleranza/controindicazione a tutti questi farmaci non biologici di prima linea. Il gruppo di lavoro ritiene che, in caso di fallimento terapeutico a un primo farmaco non biologico di prima linea e in assenza di intolleranza/controindicazioni, debba essere preso in considerazione il trattamento con un secondo farmaco non biologico di prima linea.

Alcune Linee Guida<sup>16,32</sup> indicano anche il DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) quale parametro per quantificare l'impatto della malattia sulla qualità di vita, identificando un valore soglia indicativo di "significativo impatto" se >10.

Ai fini puramente prescrittivi, la scheda cartacea prevista da AIFA<sup>15</sup> non include il DLQI quale parametro per il calcolo della severità della malattia in quanto viene riconosciuta l'importanza del coinvolgimento di ampie superfici corporee o, in alternativa, alcune specifiche zone "critiche" - quali, appunto, viso, mani, piedi e genitali - che implicitamente determinerebbero, nelle forme moderato-gravi, un DLQI >10.

Secondo il gruppo di lavoro, vista l'importanza di verificare l'impatto della malattia e gli esiti del trattamento anche in termini di qualità di vita, risulta comunque importante registrare tale indice.

I farmaci sistemici convenzionali - acitretina, ciclosporina, metotrexato e dimetilfumarato - sono indicati nel paziente adulto che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia e PUVA o nei casi in cui tali trattamenti non siano proponibili per motivi logistici. I farmaci a uso topico rimangono, invece, il trattamento di prima scelta nella psoriasi di grado lieve-moderata.

Al fine di ottimizzare la gestione delle terapie convenzionali, si riportano:

- in **tabella 1** i dosaggi iniziali, di mantenimento e le tempistiche attese per la risposta terapeutica;





- in **figura 1** l'algoritmo terapeutico per la psoriasi di grado moderato-severo nel paziente adulto.

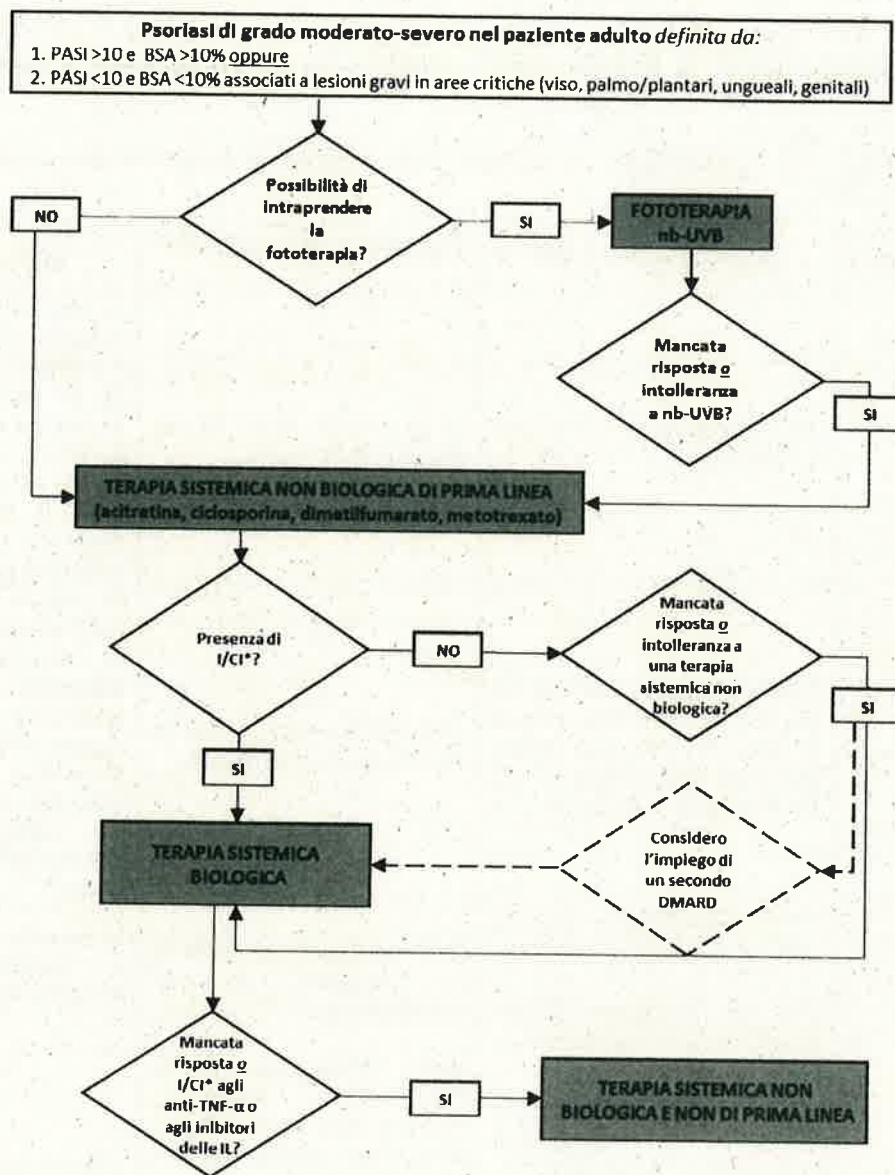
Si sottolinea che l'impiego di farmaci non biologici di prima linea e l'aderenza ai criteri di eleggibilità sopra riportati vengono verificati, in Regione Veneto, attraverso un sistema di analisi e monitoraggio dei flussi amministrativi, inclusi i dati della farmaceutica.

**Tabella 1. Trattamenti farmacologici convenzionali: dosaggi iniziali, di mantenimento e tempistiche attese per la risposta terapeutica.**

Principio attivo	Dose iniziale <sup>33, 34, 35, 36,37</sup>	Dose di mantenimento <sup>33, 34, 35, 37</sup>	Risposta terapeutica
Acitretina	25-30 mg/die per via orale per 2-4 settimane.	25-50 mg/die fino ad un massimo di 75 mg/die	La risposta terapeutica ottimale si raggiunge solitamente nelle 6-8 settimane dopo la dose iniziale (di 2-4 settimane) <sup>33</sup> . Il farmaco ha limitata efficacia attesa nella psoriasi cronica a placche avendo miglior risposta nelle forme di psoriasi pustolosa. Il farmaco non ha attività sull'artrite psoriasica
Ciclosporina	2,5 mg/Kg/die per via orale (in due dosi refratte). Dopo almeno 1 mese la dose può essere aumentata gradualmente fino a un massimo di 5 mg/Kg/die.	Dose minima efficace (fino ad un massimo di 5 mg/Kg/die)	La risposta clinica massimale si osserva dopo 4-12 settimane. Si raccomandano cicli di trattamento intermittenti con sospensione dopo adeguata risposta clinica e ripresa in caso di recidiva con durata di ogni ciclo non superiore a 6 mesi e con durata complessiva del trattamento fino a un massimo di 2 anni <sup>38, 39</sup> .
Metotrexato	7,5-25 mg/settimana per via orale o parenterale per 2-3 mesi.  (rari casi eccezionali possono beneficiare di 30 mg/settimana)	Dose minima efficace (fino ad un massimo di 25 mg/settimana)	La risposta clinica è graduale ed è massimale dopo 16-24 settimane di trattamento <sup>38, 39</sup> .
Dimetilfumarato	30 mg/die per via orale la prima settimana, aumentando gradualmente di settimana in settimana il dosaggio fino a 720 mg/die (massima dose giornaliera consentita) alla nona e successive settimane di trattamento.  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 di dimetilfumarato (rimuovendo una pillola da 120 mg al mese) fino alla dose di mantenimento richiesta dall'individuo. La riduzione della titolazione deve essere interrotta quando la psoriasi riprende attività (recidiva minima).  La maggior parte dei pazienti richiede tra le due e le quattro compresse da 120 mg al giorno (da 240 a 480 mg / giorno) durante il mantenimento.	L'inizio della risposta clinica può essere osservato già dopo 3 settimane di trattamento, tuttavia, la massima efficacia si verifica generalmente dopo 24 settimane.  Sulla base dell'esperienza clinica, nei pazienti che non mostrano alcun miglioramento entro la settimana 12, il trattamento deve essere sospeso. Il farmaco non ha attività nella artrite psoriasica <sup>40</sup> .



Figura 1. Algoritmo terapeutico per la psoriasi a placche di grado moderato-severo nel paziente adulto.



\*I/CI = intolleranza/controindicazioni

### PAZIENTE PEDIATRICO

In età pediatrica, il trattamento con farmaci biologici deve essere intrapreso, sulla base delle evidenze disponibili<sup>41, 42, 43</sup>, qualora la malattia psoriasica si presenti di grado moderato-severo nonostante un'adeguata terapia con farmaci topici a base di corticosteroidi e, solo a partire dai 6 anni (età scolare), con eventuale fototerapia (nb-UVB)<sup>44, 45</sup>. Si precisa che i farmaci sistemici non biologici di prima linea non sono registrati e autorizzati al commercio per questa specifica popolazione (impiego off label).

Devono pertanto essere soddisfatti i seguenti due criteri di eleggibilità:

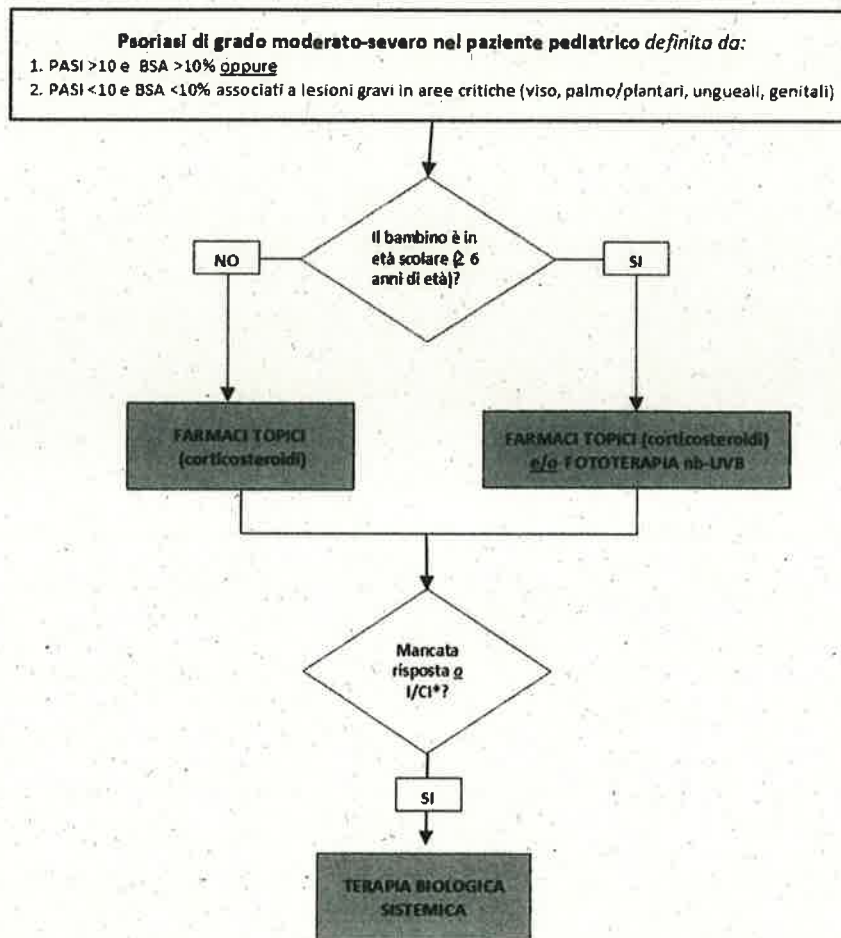
1. PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) > 10 e BSA (*Body Surface Area*) >10% oppure PASI < 10 e BSA < 10% associati a lesioni gravi in aree critiche quali viso o palmari/plantari o ungueali o genitali;
2. precedente terapia con farmaci topici e/o fototerapia (quest'ultima se ≥6 anni).

Il gruppo di lavoro, al fine di verificare l'impatto della malattia e gli esiti del trattamento sulla qualità della vita,

ritiene importante registrare il CDLQI (*Children's Dermatology Life Quality Index*)<sup>46</sup>.

In figura 2 si riporta l'algoritmo terapeutico per la psoriasi di grado moderato-severo nel paziente pediatrico.

Figura 2. Algoritmo terapeutico - psoriasi a placche di grado moderato-severo nel paziente pediatrico.



\*I/CI = intolleranza/ controindicazioni

**Quesito 2. Quali sono gli obiettivi della terapia per la psoriasi di grado moderato-severo?**

**Raccomandazioni**

Per la malattia di grado moderato-severo, un trattamento è clinicamente efficace se permette di raggiungere entro tre mesi dall'inizio della terapia una riduzione di almeno il 75% del punteggio PASI rispetto al valore registrato prima di iniziare la terapia.

**Livello della prova: I**

**Forza della raccomandazione: A**

**Commento**

Sulla base della maggioranza degli studi clinici a oggi disponibili<sup>18-32,37,39-40</sup> per il trattamento della psoriasi di grado moderato-severo, il successo della terapia si basa sui risultati raggiunti in termini di PASI 75. Un trattamento è considerato clinicamente efficace se permette di raggiungere entro tre mesi dall'inizio della terapia una riduzione di almeno il 75% del punteggio PASI rispetto al valore registrato prima di iniziare la terapia<sup>5, 32, 38,</sup>

<sup>39</sup>. Qualora non si raggiunga l'obiettivo terapeutico, risulta importante distinguere due casi:

- 1) PASI < 75 ma > 50: se il DLQI è < 10, la terapia potrebbe essere continuata; viceversa se il DLQI è > 10 la qualità di vita risulta compromessa e la terapia deve essere modificata;
- 2) PASI < 50: la terapia deve essere modificata.



Appare corretto precisare che per la malattia di grado moderato-severo l'approccio alla terapia e gli obiettivi terapeutici che la comunità scientifica si sta ponendo, si sono negli ultimi anni modificati in quanto i biologici di più recente commercializzazione hanno dimostrato la loro efficacia sia in termini di PASI 75 che di PASI 90 (riduzione del 90% del punteggio PASI), evidenziando in alcuni pazienti una risoluzione quasi completa delle lesioni<sup>5, 47, 48</sup>.

**Quesito 3.** Quali sono i trattamenti sistemici disponibili e quali le evidenze di efficacia nei pazienti con psoriasi di grado moderato-severo?

#### Raccomandazioni

Nonostante vi siano differenze di efficacia tra differenti classi di farmaci biologici, documentate in studi clinici comparativi, non è possibile definire algoritmi di scelta rigidi che prediligano una classe di farmaci a un'altra o singole molecole all'interno della stessa classe. In generale, pertanto, tutte le terapie biologiche disponibili possono essere identificate quali terapie somministrabili in caso di fallimento di un farmaco sistemico di prima linea, una volta verificata l'assenza di controindicazioni al trattamento biologico stesso.

**Livello della prova: I**

**Forza della raccomandazione: A**

Tutti i biosimilari autorizzati al commercio si sono dimostrati sovrapponibili al proprio originator sia in termini di efficacia che di sicurezza.

**Livello della prova: I**

**Forza della raccomandazione: A**

Paziente adulto				
Principio attivo	Risposta PASI 75		Risposta PASI 90	
	Livello della prova	Forza della raccomandazione	Livello della prova	Forza della raccomandazione
<b>NON BIOLOGICI</b>				
Acitretina	I	A	-	-
Ciclosporina	I	A	-	-
Dimetilfumarato	I	A	-	-
Metotrexato	I	A	-	-
Apremilast	I	A	I	A
<b>BIOLOGICI</b>				
Adalimumab	I	A	I	A
Brodalumab	I	A	I <sup>^</sup>	A
Etanercept	I	A	I	A
Guselkumab	I	A	I	A
Infliximab	I	A	I	A
Ixekizumab	I	A	I	A
Secukinumab	I	A	I	A
Ustekinumab	I	A	I	A
Paziente pediatrico				
Principio attivo	Risposta PASI 75		Risposta PASI 90	
	Livello della prova	Forza della raccomandazione	Livello della prova	Forza della raccomandazione
Adalimumab	II	A	II	B
Etanercept	II	A	II	A
Ustekinumab*	II	A	II	A

\*autorizzato EMA ma non rimborsato SSN al momento della stesura del documento

<sup>^</sup> Le evidenze per brodalumab si riferiscono alla risposta PASI 100.

#### Commento

Di seguito si riportano le terapie sistemiche attualmente indicate per il trattamento della psoriasi di grado moderato-severo (tabella 2).



Tabella 2. Terapie sistemiche indicate per il trattamento della psoriasi a placche di grado moderato-severo.

Principio attivo	Indicazione		Via di somministrazione	Frequenza di somministrazione (mantenimento)
	Età adulta	Età pediatrica		
Acitretina	sì	no	os	giornaliera
Ciclosporina	sì	no	os	giornaliera
Dimetilfumarato	sì	no	os	giornaliera
Metotrexato	sì	no	os, sc, im <sup>#</sup>	settimanale
Apremilast	sì	no	os	giornaliera
Adalimumab	sì	sì (dai 4 anni)	sc	ogni 2 settimane
Brodalumab	sì	no	sc	ogni 2 settimane
Etanercept	sì	sì (dai 6 anni)	sc	settimanale
Etanercept biosimilare	sì	no	sc	settimanale
Guselkumab	sì	no	sc	ogni 8 settimane
Infliximab	sì	no	ev	ogni 8 settimane
Infliximab biosimilare	sì	no	ev	ogni 8 settimane
Ustekinumab	sì	sì * (dai 12 anni)	sc	ogni 12 settimane
Secukinumab	sì	no	sc	mensile
Ixekizumab	sì	no	sc	ogni 4 settimane

\* autorizzato EMA ma non rimborsato SSN al momento della stesura del documento.

# la somministrazione di metotrexato per via parenterale è indicata in caso di mancata risposta ad un incremento della dose orale.

### Efficacia - paziente adulto

#### Terapie sistemiche non biologiche di prima linea

I risultati di una metanalisi che ha incluso 48 RCT (totale di 16.696 pazienti)<sup>49</sup> condotti per analizzare l'efficacia di alcuni trattamenti sistemiche per la psoriasi di grado moderato-severo, hanno evidenziato che ciclosporina e metotrexato sono più efficaci rispetto al placebo in termini di percentuale di pazienti che hanno raggiunto la risposta PASI 75. Il risultato è stato espresso in termini di differenza del rischio che è risultata essere, rispettivamente, pari a 0,25 (IC95% 0,10-0,40; p=nd) e 0,40 (IC95% 0,08-0,88; p<0,001).

Per acitretina, il dato disponibile dimostra che l'uso giornaliero alla dose di 25 mg o 50 mg risulta più efficace rispetto al placebo in termini di riduzione media percentuale del punteggio PASI rispetto al baseline (rispettivamente del 79% e 86% vs 30%, p=nd)<sup>50</sup>. Studi condotti verso altri retinoidi (etretinato) permettono di identificare per acitretina, al dosaggio iniziale di 40-50 mg, un raggiungimento della risposta PASI 75 nell'intervallo 34% -52% di pazienti. Il risultato per etretinato non è disponibile<sup>51, 52</sup>.

Una recente metanalisi<sup>53</sup> che ha incluso 68 studi sugli esteri dell'acido fumarico di cui 7 RCT per un totale di 449 pazienti con psoriasi, ha evidenziato che i punteggi PASI medi sono diminuiti tra il 42 e il 65% dopo 12-16 settimane di trattamento. Lo studio RCT di fase III BRIDGE<sup>54</sup> condotto vs placebo su 671 pazienti, ha dimostrato una diminuzione del PASI 75 nel 40% dei pazienti trattati con dimetilfumarato vs il 15,3% dei trattati con placebo. Uno studio tedesco retrospettivo di real world evidence FUTURE<sup>55</sup> che ha incluso oltre il 60% di pazienti con patologia moderato-severa, ha evidenziato che a 6 mesi di trattamento, la malattia era marcatamente migliorata nel 67% dei pazienti, nel 78% a 24 mesi e nell'82% dopo 36 mesi. La riduzione del PASI rispetto al basale, disponibile per 107 pazienti sui 671 inclusi, è stata del 79%.

#### Terapie sistemiche non biologiche non di prima linea

Il trattamento con apremilast 30 mg bid, testato in due RCT<sup>56, 57</sup> controllati vs placebo e condotti rispettivamente in 844 e 411 pazienti, ha dimostrato un tasso di risposta PASI 75 alla settimana 16 statisticamente superiore vs placebo (rispettivamente 33,1% vs 5,3%, p<0,0001; 28,8% vs 5,8%, p<0,001). Relativamente al PASI 90, il trend è a favore di apremilast (9,8% vs 0,4% p=nd; 8,8% vs 1,5%, p=0,0042).



**Terapie sistemiche con farmaci biologici**

Una metanalisi del 2015 che ha incluso 25 studi condotti in 11.279 soggetti con psoriasi moderata-severa, ha dimostrato la superiorità dei farmaci biologici, rispetto al placebo, in termini di raggiungimento delle risposte PASI 75 (adalimumab: 70% vs 7,5%; etanercept: 55% vs 6,7%; infliximab 82% vs 6%; ustekinumab: 76% vs 6,7%; secukinumab 82% vs 6,8%, per tutti i confronti  $p < 0,0001$ ) e PASI 90 (adalimumab: 49% vs 2%; etanercept: 31% vs 1,6%; infliximab 58% vs 1,6%; ustekinumab: 54% vs 1,7%; secukinumab 63% vs 1,6%, per tutti i confronti  $p < 0,05$ ) alle settimane 24-28<sup>18</sup>.

Una recente network metanalisi<sup>58</sup> ha a sua volta evidenziato che tutti gli interventi farmacologici (agenti sistemici convenzionali, trattamenti biologici e *small molecules*), sono significativamente più efficaci del placebo in termini di raggiungimento di PASI 90. I trattamenti biologici anti-TNF $\alpha$ , anti-IL17, anti-IL 12/23 e anti-IL23 si sono dimostrati significativamente più efficaci delle *small molecules* e degli agenti sistemici convenzionali di prima linea; le *small molecules* sono a loro volta associate a una maggiore probabilità di raggiungere PASI 90 rispetto agli agenti sistemici convenzionali di prima linea. Tutti i farmaci anti-IL17 e il guselkumab (anti-IL23) sono risultati significativamente più efficaci degli anti-TNF $\alpha$ , ad eccezione di certolizumab; ustekinumab (anti-IL12/23) è risultato superiore ad etanercept.

In termini di eventi avversi gravi, non si è constatata alcuna differenza significativa tra tutte le terapie valutate e il placebo. Sono stati segnalati eventi cardiaci avversi gravi, infezioni gravi o tumori maligni sia nei gruppi placebo che in quelli di intervento, tuttavia i risultati devono essere considerati con cautela. In generale: i trattamenti altamente efficaci presentavano anche più SAE rispetto agli altri trattamenti.

Brodalumab 210 mg è stato valutato in 3 RCT (AMAGINE-1, AMAGINE-2 e AMAGINE-3)<sup>26,27</sup> condotti complessivamente in 4.373 pazienti adulti affetti da psoriasi di grado moderato-severo. Tutti gli studi prevedevano un controllo verso placebo; AMAGINE-2 e 3 avevano, inoltre, un controllo anche verso ustekinumab. Gli studi hanno valutato anche il dosaggio da 140 mg, non autorizzato. Tutti e tre gli studi comprendevano una fase di induzione controllata con placebo di 12 settimane, un periodo in doppio cieco di 52 settimane e un'estensione in aperto a lungo termine. Il trattamento con brodalumab somministrato ogni 2 settimane è risultato superiore rispetto a placebo in termini di PASI 75 (83% vs 3%; 86% vs 8%; 85% vs 6%; per tutti i confronti  $p < 0,001$ ) e PASI 100 (42% vs 0,5%; 44% vs 1%; 37% vs 0,3%; per tutti i confronti  $p < 0,001$ ) alla settimana 12.

Guselkumab 100 mg è stato valutato in 2 RCT di fase III condotti verso placebo ed adalimumab (VOYAGE 1 e 2)<sup>28,29</sup> in 1.829 pazienti e in un terzo RCT di fase III, NAVIGATE<sup>30</sup>, condotto rispetto ustekinumab in 268 pazienti che non avevano ottenuto una risposta adeguata alla terapia con ustekinumab alla settimana 16 (IGA $\geq 2$ ). Il trattamento con guselkumab somministrato ogni 8 settimane ha dimostrato una superiorità rispetto al placebo e adalimumab nel raggiungimento del PASI 75 (91,2% vs 5,7% vs 73,1%); non è risultato superiore vs adalimumab in termini di PASI 100 (37,4% vs 0,6% vs 17,1%). Rispetto ai pazienti che continuavano la terapia con ustekinumab, guselkumab ha dimostrato un miglioramento in termini di punteggio IGA, con miglioramento  $\geq 2$  due volte più frequente; tale risultato è stato dimostrato dal numero di visite in cui è stato registrato tale miglioramento, che per guselkumab è risultato significativamente maggiore rispetto a ustekinumab (1,7 visite vs 0,7).

E' stato pubblicato recentemente lo studio ECLIPSE<sup>31</sup>, RCT in cui guselkumab è stato confrontato all'IL-17 secukinumab (300 mg ogni 4 settimane) su 1.048 pazienti. A 48 settimane, l'84,5% dei pazienti trattati ha raggiunto il PASI 90, rispetto al 70,0% di secukinumab ( $p < 0,001$ ), dimostrando la non-inferiorità; la superiorità non è stata raggiunta.

Ixekizumab 80 mg è stato valutato in 3 RCT<sup>19, 20</sup> condotti in 1.296, 1.224 e 1.346 pazienti adulti affetti da psoriasi di grado moderato-severo. Il trattamento somministrato ogni 2 o ogni 4 settimane è risultato superiore rispetto al placebo in termini di risposta PASI 75 (89,1% o 82,6 % vs 3,9%; 89,7% o 77,5% vs 2,4%; 87,3% o 84,2% vs 7,3%, per tutti i confronti  $p < 0,001$ <sup>19,20</sup>), PASI 90 (70,9% o 64,6 % vs 0,5%; 70,7% o 59,7% vs 0,6%; 68,1% o 65,3% vs 3,1%, per tutti i confronti  $p < 0,001$ <sup>19,20</sup>) e PASI 100 (35,3% o 33,6 % vs 0%; 40,5% o 30,8% vs 0,6%; 37,7% o 35% vs 0%, per tutti i confronti  $p < 0,001$ <sup>19,20</sup>) alla settimana 12.

Nonostante vi siano differenze di efficacia tra differenti classi di farmaci biologici, documentate in studi clinici comparativi e in network metanalisi, non è possibile definire algoritmi di scelta rigidi che prediligano una classe di farmaci a un'altra o singole molecole all'interno della stessa classe. La scelta del farmaco biologico dipende,



tra le altre variabili, dalla presenza o meno di artrite, dalla presenza di altre comorbidità, dall'esperienza di risposta a precedenti farmaci biologici. In linea di principio, gli antagonisti di IL-23 danno remissioni prolungate e potrebbero teoricamente essere impiegati in maniera intermittente (anche se non esplicitamente previsto da scheda tecnica). I farmaci antagonisti di IL-17 hanno la più elevata rapidità di risposta. I farmaci anti-TNF sono da prediligere in caso di concomitante artrite assiale e periferica, mentre gli antagonisti di IL-17 non vanno impiegati in caso di concomitante malattia infiammatoria cronica intestinale. Si riportano i principali risultati di efficacia derivanti da studi di confronto vs trattamento attivo<sup>20-32</sup> (tabella 3).

**Tabella 3. Dati di efficacia derivati da studi di confronto vs trattamento attivo.**

VS	Comparator					
	ACI 0,4 mg/Kg	MTX [7,5-25] mg	ETA 50 mg	UST 45 e 90 mg (dato cumulativo)	ADA 40 mg	SECU 300 mg
<b>Ciclosporina</b> <sup>59</sup> 3 mg/Kg	/	Δ PASI a 12w 72%vs58%*	/	/	/	/
<b>Adalimumab</b> <sup>60</sup> 40 mg	/	P75 a 16w 80%vs36%*	/	/	/	/
<b>Etanercept</b> <sup>61</sup> 50 mg	P75 a 24w 45%vs30%*	/	/	/	/	/
<b>Infliximab</b> <sup>21, 62</sup> 0,5 mg/Kg	/	P75 a 16w 78%vs42%* P90 a 16w 55%vs19%*	P75 a 24w 72%vs35%*	/	/	/
<b>Brodalumab</b> <sup>26,27</sup> 250 mg	/	/	/	P100 a 12w 44%vs22%* 37%vs19%*	/	/
<b>Guselkumab</b> <sup>28,29,30,31</sup> 100 mg	/	/	/	/	P100 a 16w 37,4%vs17,1%*	P90 a 48w 84,5%vs70%*
<b>Ustekinumab</b> <sup>22</sup> 45 mg e 90 mg	/	/	P75 a 12w 68 e 74%vs57%* P90 a 12w 36 e 45%vs23%*	/	/	/
<b>Secukinumab</b> <sup>23, 24</sup> 150 mg e 300 mg	/	/	P75 a 12w 67e77%vs44%* P90 a 12w 42 e 54%vs21%* P100 a 12w 14 e 24%vs4%*	P75 a 16w nd-93%vs83%* P90 a 16w nd-79%vs58%* P100 a 16w nd-44% vs 28%*	/	/
<b>Ixekizumab</b> <sup>20, 25</sup> 80 mg q2w e q4w	/	/	P75 a 12w 87 e 84%vs53%* P90 a 12w 68 e 65%vs26%* P100 a 12w 38 e 35%vs7%*	P75 a 12w 88%-ndvs69%* P90 a 12w 73%-ndvs42%* P100 a 12w 36%-ndvs15%*	/	/

ACI: acitretina; MTX: metotrexato; ETA: etanercept; UST: ustekinumab; ADA: adalimumab; SECU: secukinumab.  
P75: PASI 75; P90: PASI 90; P100: PASI 100; q2w: ogni 2 settimane; q4w: ogni 4 settimane; w: settimana; \* significatività statistica; nd: non disponibile.

**Efficacia - paziente pediatrico**

I farmaci sistemici convenzionali, quali acitretina, ciclosporina e metotrexato, non hanno indicazione registrata nel trattamento della psoriasi pediatrica pertanto il loro uso in questa popolazione si configura come off-label<sup>5, 63</sup>. Gli unici farmaci biologici attualmente autorizzati per il trattamento della psoriasi di grado moderato-severo in bambini e adolescenti, sulla base dei risultati derivanti da trial randomizzati e controllati, sono etanercept<sup>41</sup>, adalimumab<sup>42</sup> e ustekinumab<sup>43</sup>. I principali risultati di efficacia sono riportati in **tabella 4**. Per etanercept ed ustekinumab gli studi sono stati condotti verso placebo. Adalimumab è invece stato studiato verso metotrexato. Non sono ad oggi disponibili evidenze derivanti da studi di confronto diretto tra farmaci biologici. Si precisa che ustekinumab risulta autorizzato da EMA ma attualmente non è rimborsato dal SSN per la patologia pediatrica.



**Tabella 4. Efficacia dei farmaci biologici in età pediatrica.**

Principio attivo	N	Principali risultati di efficacia
<b>Etanercept<sup>41</sup></b> 0,8 mg/Kg	211 (età:4-17)	PASI 75 (12 w): 57% vs 11% placebo (p<0,001) PASI 90 (12 w): 27% vs 7% placebo (p<0,001)
<b>Adalimumab<sup>42</sup></b> 0,8 mg/Kg	114 (età:4-17)	PASI 75 (16 w): 58% vs 32% metotrexato (p=0,027) PASI 90 (16 w): 29% vs 22% metotrexato (p=ns) PASI 100 (16 w): 18% vs 3% metotrexato (p=ns)
<b>Ustekinumab<sup>43</sup></b> alla dose raccomandata <sup>o</sup>	110 (età:12-17)	PASI 75 (12 w): 81% vs 11% placebo (p<0,001) PASI 90 (12 w): 61% vs 5% placebo (p<0,001)

ns: non significativo; <sup>o</sup> 0,75 mg/Kg [≤60 Kg], 45 mg [>60 Kg - ≤100 Kg], 90 mg [>100 Kg]; \* autorizzato EMA ma non rimborsato dal SSN al momento della stesura del documento

**Biosimilari**

Ad oggi sono disponibili per l'impiego in pazienti adulti con psoriasi moderata-severa i biosimilari di Remicade<sup>®</sup>-infliximab (CT-P13: Remsima<sup>®</sup>, Inflectra<sup>®</sup> e SB2: Flixabi<sup>®</sup>), di Enbrel<sup>®</sup>-etanercept (SB4: Benepali<sup>®</sup>, GP2015: Erelzi<sup>®</sup>) e Humira<sup>®</sup>-adalimumab (ABP501: Amgevita<sup>®</sup>, SB5: Imraldi<sup>®</sup>, GP2017: Hyrimoz<sup>®</sup>). La commercializzazione si è basata sulla dimostrazione di similarità nei pazienti con artrite reumatoide e spondilite anchilosante e successiva estrapolazione delle indicazioni in favore dei pazienti con psoriasi a placche. L'extrapolazione è stata possibile in quanto le due patologie condividono un comune processo infiammatorio che, in entrambi in casi, trova beneficio nell'inibizione del TNF-alfa<sup>64, 65, 66, 67</sup>. Ad oggi sono disponibili evidenze su studi condotti direttamente sul paziente psoriasico.

Per infliximab-Remsima<sup>®</sup> e Inflectra<sup>®</sup> (CT-P13) gli studi registrativi sono due, il PLANETAS<sup>68,69</sup> (di fase I) e il PLANETRA<sup>70,71</sup> (di fase III). Lo studio PLANETRA di efficacia clinica è stato condotto su 606 pazienti con artrite reumatoide attiva e risposta inadeguata al metotrexato. I risultati hanno dimostrato la sovrapponibilità tra i due farmaci sia in termini di ACR 20 alla settimana 30 che di sicurezza. Efficacia e sicurezza si sono mantenute fino ai due anni di follow-up.

Anche per il secondo biosimilare di infliximab-Flixabi<sup>®</sup> (SB2) la comparabilità è stata dimostrata in termini di ACR 20 alla settimana 30, mediante uno studio di fase III condotto su 584 pazienti con artrite reumatoide di grado moderato severo nonostante pregresso trattamento con metotrexato. Anche le evidenze sulla sicurezza hanno dimostrato la sovrapponibilità di SB2 vs l'originator (eventi correlati al trattamento pari rispettivamente a 55,2% vs 58,2%; RR=0,95 IC 95%: 0,82-1,09)<sup>72</sup>.

Per etanercept-Benepali<sup>®</sup> (SB4), la comparabilità è stata dimostrata attraverso lo studio di fase III SB4-G31-RA<sup>73</sup>, condotto su 596 pazienti affetti da artrite reumatoide severa nonostante il trattamento con metotrexato. Anche in questo caso l'ACR 20 e il profilo di sicurezza sono risultati sovrapponibili all'originator.

Per etanercept-Erelzi<sup>®</sup> (GP2015), la comparabilità è stata dimostrata con lo studio EGALITY<sup>74</sup> su 531 pazienti affetti da psoriasi a placche, evidenziando una differenza di PASI 75 sovrapponibile all'originator dopo 12 settimane di trattamento e rispetto al basale. I pazienti per i quali era stata evidenziata una risposta di almeno il 50% (PASI50), sono stati ri-randomizzati a entrambi i trattamenti fino alla settimana 30, evidenziando un tasso di risposta e un numero di eventi avversi sovrapponibili tra i gruppi.

Per adalimumab-Amgevita<sup>®75</sup> (ABP501) oltre allo studio di efficacia in pazienti con artrite reumatoide<sup>76</sup>, è stato condotto uno studio RCT di fase III su 350 pazienti con psoriasi moderata-severa nonostante almeno un trattamento con DMARD convenzionale, nel quale si è dimostrata la similarità rispetto all'originator in termini di riduzione del punteggio PASI dopo 16 settimane di trattamento (80,9% vs 83,1%, p<0,05); la percentuale di pazienti responder al trattamento che hanno raggiunto un PASI 90 e 100 sono risultati sovrapponibili tra i due gruppi<sup>77</sup>. Anche in termini di sicurezza i due trattamenti sono risultati comparabili. Tale considerazione si estende anche alla quota di pazienti che sono stati sottoposti a uno switch dall'originator al biosimilare (N=77)<sup>77</sup>. Adalimumab-Imraldi<sup>®</sup> (SB5)<sup>78,79</sup> ha dimostrato la sua sovrapponibilità in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originator in uno studio clinico condotto su 544 pazienti affetti da artrite reumatoide.

La comparabilità tra adalimumab-Hyrimoz<sup>®</sup> e l'originator è stata invece confermata in 465 pazienti con psoriasi a placche<sup>80</sup> ed è stata evidenziata sia nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto il PASI 75 alla settimana 16, che nel miglioramento sovrapponibile tra i gruppi nel tempo, dimostrato alla settimana 51 dopo switch multipli intercorsi tra le settimane 17 e 35.





In termini di intercambiabilità (o switch) tra medicinale di riferimento e biosimilare sono stati recentemente pubblicati i risultati di uno studio osservazionale condotto su 204 pazienti con psoriasi a placche: 82 pazienti naive al trattamento sono stati trattati con CT-P13 mentre 122 pazienti hanno subito uno switch dall'originator. Rispetto al baseline, il valore PASI nel paziente naive a 6 mesi dall'inizio del trattamento, si è ridotto in modo significativo (20,8 vs 72,2, p=0,001); la risposta PASI 75 è stata invece raggiunta dall'80% dei soggetti. Per il gruppo con switch terapeutico l'indice è rimasto comparabile al baseline (2,05 vs 2,2, p=0,3). In termini di sicurezza non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di trattamento<sup>81</sup>.

In Norvegia è stato inoltre completato lo studio NOR-SWITCH<sup>82</sup> randomizzato e controllato di fase IV che ha valutato la non-inferiorità dello switch da infliximab originator (Remicade®) al biosimilare (CT-P13) in termini di efficacia e sicurezza. 481 pazienti adulti e affetti da artrite reumatoide o spondiloartrite o artrite psoriasica o colite ulcerosa o malattia di Crohn o psoriasi a placche, stabili al trattamento con infliximab originator da almeno 6 mesi, sono stati randomizzati a mantenere il trattamento assunto (N=241) o infliximab biosimilare (N=240) allo stesso dosaggio e modalità di somministrazione. A 52 settimane, un peggioramento della malattia (endpoint primario dello studio), si è registrato nel 26,2% dei pazienti trattati con l'originator vs il 29,6% dei pazienti trattati con il biosimilare, dimostrando la sua non-inferiorità (Risk Difference -4,4, IC95% -12,7 - 13,2). Anche in termini di sicurezza i trattamenti sono risultati sovrapponibili con una percentuale di eventi avversi seri pari a 10% per l'originator vs il 9% del biosimilare; l'incidenza di reazioni immunitarie è stata rispettivamente del 7% vs 8%.

Al fine di analizzare ulteriori aspetti correlati all'immunogenicità e allo stato di attività di malattia, è stata prevista una fase in aperto della durata di 6 mesi (attualmente in corso), in cui i pazienti trattati con l'originator subiscono uno switch al biosimilare.

**Quesito 4. Quali sono i criteri per la scelta terapeutica?**

**Commento**

La scelta della terapia dipende da considerazioni riguardanti:

- la patologia: gravità, aree coinvolte, presenza di comorbidità;
- il paziente: età, sesso, impatto sulla qualità della vita, risposta a precedenti terapie, aderenza;
- i farmaci: evidenze di efficacia, sicurezza, tollerabilità, costo.

A supporto della scelta clinica si riporta di seguito la

- **tabella 5:** le controindicazioni secondo scheda tecnica;
- **tabella 6:** i principali eventi avversi secondo scheda tecnica;
- **grafico 1:** il confronto dei costi dei farmaci disponibili nel trattamento della psoriasi.

**Vista l'elevata differenza di costo mensile delle terapie biologiche disponibili, il GdL è concorde nel ritenere che la scelta terapeutica debba essere orientata verso il farmaco meno costoso;** le terapie a più alto costo devono essere riservate a quei pazienti che per motivi clinici o specifiche controindicazioni non possono essere trattati, o non hanno risposto, a terapie più sostenibili.

**Tabella 5. Trattamento non raccomandato o controindicato secondo scheda tecnica.**

	ACI <sub>33</sub>	Ciclosp. <sub>34</sub>	DMF <sup>37</sup>	MTX <sub>35</sub>	Aprem. <sub>83</sub>	Anti TNF-α# <sub>84, 85, 86</sub>	Inibitori delle IL# <sup>87, 88, 89</sup>	
							17	23 e 12/23
Gravidanza	√	*	√	√	√	√	√	√
Allattamento	√	√	√	√	√	√	√	√
Intenzione ad intraprendere una gravidanza	√			√				
Insufficienza epatica	√		√	√				
Insufficienza	√	√	√	√				



renale								
Insufficienza cardiaca						√		
Iperensione non controllata		√						
Iperlipidemia	√							
UVB/PUVA		√						
Abuso di alcol	√			√				
Discrasie ematiche preesistenti				√				
Infezioni gravi, acute o croniche		√	√	√		√	√	√
Ulcere e stomatiti				√				
Neoplasie maligne		√						
Vaccini vivi	√	√		√		√	√	√
Malattia di Crohn attiva							√	
Patologie gastrointestinali severe			√					
Conte leucocitarie o linfocitarie basse			√					
Intolleranza lattosio			√					
Depressione e/o ideazione o comportamento suicida							√§	
ACI: acitretina; Aprem: apremilast; Ciclosp: ciclosporina; DMF: dimetilfumarato; MTX: metotrexato; # anti-TNF alfa: adalimumab, etanercept, infliximab. Inibitori delle IL: ixekizumab, secukinumab, ustekinumab. * impiego in gravidanza limitato ma non controindicato. § per il solo brodalumab.								

**Tabella 6. Principali eventi avversi, secondo scheda tecnica.**

Principio attivo	Molto frequenti/Frequenti	Occasionali/Rari	Molto rari
<b>Acitretina</b> <sup>33</sup>	Tossicità da vitamina A (infiammazione oculare, perdita dei capelli, xerosi), iperlipidemia, fotosensibilità	Artralgia, mialgia, dermatiti, secchezza delle mucose	Disturbi vascolari (ad es. edema, ipertensione) ed ematologici
<b>Ciclosporina</b> <sup>34</sup>	Iperensione, irsutismo, iperplasia gengivale, disfunzione renale, astenia, miopatie	Disturbi metabolici, disfunzioni epatiche, aumento di peso, vampate, discrasie ematiche	Disturbi ematologici (anemie), pancreatite
<b>Dimetilfumarato</b> <sup>37</sup>	Linfopenia, leucopenia, eosinofilia, leucocitosi, appetito ridotto, cefalea, parestesia, vampate, disturbi gastro-intestinali, eritema sensazione di bruciore della pelle prurito, affaticamento sensazione di calore astenia, aumento degli enzimi epatici.	Vertigini*, dermatite allergica*, proeinuria*, aumento della creatinina sierica*	Leucemia linfatica acuta*, pancitopenia irreversibile*, leucoencefalopatia multifocale progressiva* (non nota), insufficienza renale* (non nota), sindrome di Fanconi* (non nota)
<b>Metotrexato</b> <sup>35</sup>	Disturbi gastro-intestinali, elevazione delle transaminasi, stomatite ulcerativa, cefalea	Piressia, nefrotossicità, fibrosi epatica e cirrosi	Disturbi polmonari (polmonite interstiziale, alveolite)
<b>Apremilast</b> <sup>83</sup>	Disturbi gastro-intestinali, infezioni alle vie respiratorie, cefalea, insonnia, depressione	Ipersensibilità, rash, perdita di peso, ideazione/comportamento suicida	/
<b>Anti TNF-α</b> <sup>#84, 85, 86</sup>	Infezioni alle vie respiratorie, infezioni cutanee, disturbi gastro-intestinali,	Linfoma, infezioni opportunistiche, melanoma	Eventi demielinizzanti, necrosi epidermica tossica,

	leucopenia, anemia		anemia aplastica
<b>Inibitori delle IL#<sup>87, 88, 89</sup></b>	Infezioni alle vie respiratorie, infezioni cutanee, disturbi gastro-intestinali, cefalea, mialgia, atralgia	Orticaria, esacerbazione di chron e colite ulcerosa§	Reazioni da ipersensibilità gravi

# Anti-TNF alfa: adalimumab, etanercept, infliximab, Inibitori delle IL: brodalumab, guselkumab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab. § solo per brodalumab \* Reazioni avverse aggiuntive segnalate con Fumaderm, un medicinale correlato contenente dimetilfumarato insieme ad altri esteri dell'acido fumarico.

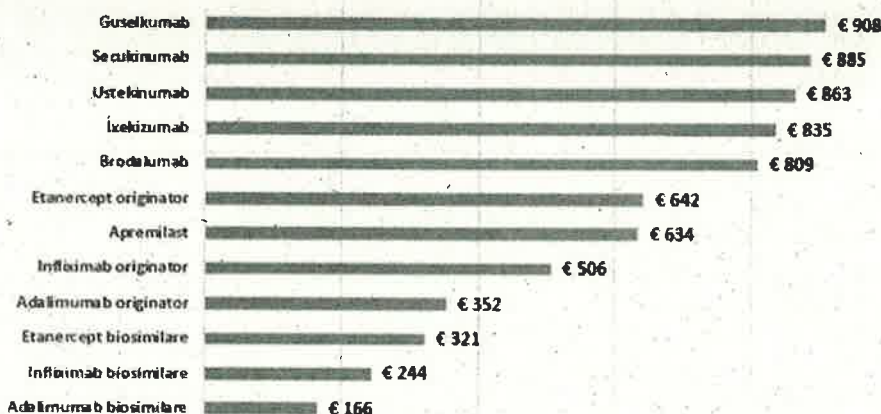
Molto frequenti/frequenti:  $\geq 1/10$ ,  $\leq 1/100$ , Occasionali:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ; Rari:  $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ; Molto rari:  $< 1/10.000$

**Grafico 1. Costo SSN di 28 giorni di trattamento al mantenimento con le terapie sistemiche per la psoriasi nell'adulto e in età pediatrica (aggiornato al 25.11.2019).**

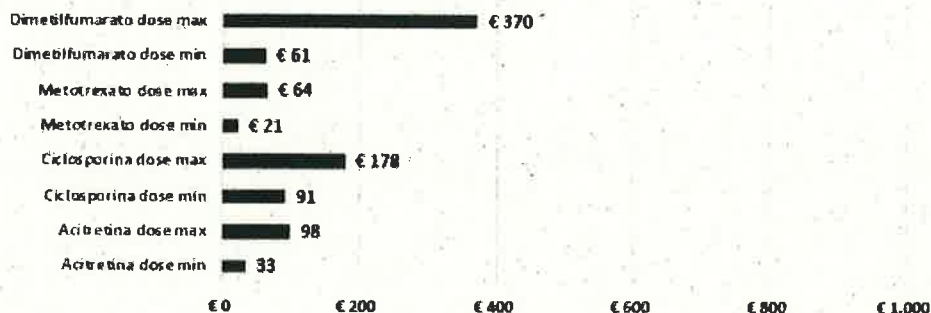
**Pediatria:**



**Adulto:**



**Altre terapie sistemiche:**



**Metodologia di calcolo del costo SSN**

Il grafico presenta i costi SSN di 28 giorni di trattamento della psoriasi con le terapie sistemiche (convenzionali e biologiche) al dosaggio di mantenimento raccomandato in scheda tecnica. Per i medicinali che in scheda tecnica riportano per il mantenimento una somministrazione mensile, si è proceduto con il ricalcolo dei costi su 28 giorni.

Il costo per il SSN (IVA inclusa) viene calcolato in base al canale di erogazione: a) farmaci distribuiti in convenzionata: prezzo al pubblico (fonte: Farmadati Giugno 2017) al netto degli sconti obbligatori (applicando le aliquote previste per le tipologie di farmacia più comune: urbana e rurale non sussidiata con fatturato SSN > 258.228,45€ e rurale sussidiata con fatturato SSN > 387.342,67 €); b) farmaci distribuiti in ospedaliera, distribuzione diretta: prezzo da gara regionale, se presente, altrimenti prezzo ex factory al netto degli sconti obbligatori e di altri eventuali sconti negoziali. I costi si intendono al lordo di Pay Back, Managed Entry Agreements (MEAs). Inoltre, non vengono considerati i costi della somministrazione. Per farmaci da somministrare in funzione del peso, sono stati considerati un paziente adulto di 70 Kg e un paziente pediatrico di 25 Kg.

Per i farmaci biosimilari sono stati inseriti i costi esclusivamente delle specialità utilizzate in Regione Veneto a seguito di gara regionale.



**Quesito 5. Fino a quale livello di aderenza del paziente il rapporto rischio/beneficio si mantiene favorevole?**

Il rapporto rischio/beneficio in caso di aderenza inferiore all'80% risulta scarsamente documentata ma si ritiene sia ancora favorevole.

**Livello di prova: IV**

**Forza della raccomandazione: A**

Il rapporto rischio/beneficio nei pazienti con aderenza inferiore al 50% risulta scarsamente documentata e si ritiene che il clinico debba valutare la possibilità di sospendere il trattamento.

**Livello di prova: IV**

**Forza della raccomandazione: A**

Il rapporto rischio/beneficio in caso di aderenza tra il 50% e l'80% si ritiene, pertanto, sia ancora favorevole.

**Livello di prova: IV**

**Forza della raccomandazione: A**

**Commento**

L'aderenza terapeutica è per definizione un comportamento individuale del paziente che comprende le modalità di assunzione di un farmaco in un numero sufficiente di dosi secondo le modalità prescritte (compliance, valutata mediante il *Medication Possession Ratio* - MPR) e il periodo di tempo in cui il paziente assume il farmaco in modo continuativo (persistenza terapeutica)<sup>90</sup>. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) riconosce che l'aderenza nelle malattie croniche, come la psoriasi, è uno dei fattori fondamentali che contribuiscono ad un uso efficiente delle terapie<sup>91</sup> e stima che circa il 50% dei pazienti affetti da patologie croniche residenti nei paesi sviluppati non è aderente alle prescrizioni terapeutiche<sup>92</sup>. La misura di buona compliance più comunemente accettata è un MPR  $\geq 80\%$ <sup>93</sup>.

Numerosi sono i fattori che influenzano l'aderenza terapeutica e sono legati alle caratteristiche della malattia, al farmaco, al paziente e al medico.

In pazienti affetti da psoriasi il tasso di aderenza è generalmente basso a prescindere dal tipo di trattamento, gravità della malattia e metodo utilizzato per la misura della stessa aderenza<sup>94</sup>. I dati provenienti da una revisione sistematica di 29 studi (longitudinali e serie di casi) hanno mostrato un tasso di aderenza alla terapia entro l'anno di trattamento compresa tra il 21,6% e il 66,6%<sup>95</sup>, con significativa compromissione dell'efficacia della terapia, aggravamento delle condizioni di salute e peggioramento della qualità di vita oltre al conseguente aumento dei costi<sup>94</sup>.

**Quesito 6. In quali casi è preferibile sospendere la terapia?**

**Commento**

Per quanto concerne l'area dermatologica non esiste documentazione scientifica a supporto della riduzione del dosaggio o la sospensione del trattamento. Pertanto, qualora si presentino le condizioni cliniche idonee potrebbe essere possibile, a discrezione del clinico, intraprendere una sospensione del trattamento con farmaco biologico, monitorando gli indici di severità della malattia PASI e BSA.

**Quesito 7. Che caratteristiche devono possedere i Centri Prescrittori e con quale periodicità deve essere rinnovato il Piano Terapeutico in caso di prescrizione di un farmaco biologico?**

**Commento**

La Regione, con decreto n. 329 del 22 dicembre 2015 (Allegato B)<sup>96</sup>, ha individuato i requisiti minimi obbligatori che i Centri devono possedere per garantire una prescrizione appropriata e sicura dei farmaci biologici per l'area dermatologica.

Per il paziente adulto, relativamente all'area dermatologica deve essere presente un'Unita Operativa Complessa o Semplice di Dermatologia.

Per il paziente pediatrico, deve essere presente una U.O. Complessa di Pediatria, nonché una U.O. di Dermatologia Complessa o Semplice. Tali UU.OO. devono aver condiviso una procedura operativa per la presa in carico globale del paziente pediatrico affetto da psoriasi, descrivendo i compiti e i ruoli delle figure

specialistiche coinvolte, le risorse strumentali e laboratoristiche disponibili, gli spazi dedicati e appositamente attrezzati per l'accogliamento del bambino. Data la complessità della gestione del paziente pediatrico, per l'area dermatologica viene identificato un Centro Regionale, l'U.O. Semplice di Dermatologia Pediatrica dell'Azienda Ospedaliera di Padova<sup>97</sup>, che funge da riferimento per i Centri Prescrittori nel fornire indicazioni sui casi che presentano maggiore complessità e per supportare le strutture regionali competenti nelle attività di verifica dell'appropriatezza prescrittiva e della spesa.

Tutti i Centri, identificati sia per l'adulto che per il bambino, devono avere un Centro Infusionale dedicato (o poter accedere a un Centro Infusionale integrato tra più UU.OO.) che garantisca la somministrazione dei farmaci biologici infusionali.

La prescrizione dei medicinali biologici deve essere effettuata attraverso la compilazione della scheda regionale informatizzata, secondo le modalità stabilite all'Allegato B del decreto sopracitato.

La struttura del sistema di prescrizione informatizzata regionale prevede di poter verificare le condizioni di eleggibilità del paziente all'ingresso di terapia con farmaco biologico e riporta le condizioni che potrebbero consentire di intraprendere la sospensione o la riduzione del dosaggio del farmaco.

Nonostante il Piano Terapeutico (PT) previsto da AIFA indichi una validità massima di 12 mesi<sup>15</sup>, si raccomanda un follow-up clinico e un rinnovo del PT ogni massimo 6 mesi, come previsto anche dalle precedenti linee guida regionali. A tal fine, si sottolinea l'importanza di programmare le visite di controllo per il rinnovo del PT in modo coerente con la durata/scadenza del PT stesso.

Si evidenzia inoltre che durante il primo anno di trattamento con farmaci biologici il monitoraggio deve essere ancora più ravvicinato (ogni 2-3 mesi), per la valutazione sia dell'efficacia che degli eventuali eventi avversi.

Il Gruppo di lavoro, per quanto concerne la prescrizione dei farmaci sistemici non biologici di prima linea (acitretina, ciclosporina, metotrexato e dimetilfumarato), raccomanda che la prima prescrizione copra un mese di terapia al fine di poter verificarne la risposta terapeutica e il profilo di sicurezza.

Nel caso in cui un paziente sia stato messo in terapia da un Centro extra-Regione, prima di provvedere alla dispensazione del farmaco biologico, il farmacista dell'Azienda ULSS di residenza dovrà registrare il paziente nel sistema di prescrizione informatizzato regionale.

#### Quesito 8. Quali dati sono ottenibili dal sistema di prescrizione informatizzata regionale?

A settembre 2019 risulta che circa 1.500 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche sono in trattamento con farmaci biologici. Da dati rielaborati a giugno 2017, i pazienti al baseline risultano avere:

- un'età mediana di 51 anni;
- un numero di articolazioni tumefatte pari a 3 e di dolenti pari a 10;
- valori medi di scala VAS = 7, DLQI = 11, PASI = 11 e BSA = 15.

Per la quasi totalità di questi pazienti, il valore PASI registrato al baseline indica una gravità moderata di malattia. Dati a 18 mesi di trattamento disponibili per circa 150 pazienti, evidenziano un buon controllo della malattia con riduzione del punteggio PASI rispetto al baseline di oltre il 75% associato a un netto miglioramento della qualità di vita. Stesso effetto si sta osservando per circa 100 pazienti che hanno raggiunto i 24 mesi di follow-up.



**Bibliografia**

- <sup>1</sup> Boehncke WH and Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983-94.
- <sup>2</sup> Harden JI et al. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 64: 66-73.
- <sup>3</sup> Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26: 3-11.
- <sup>4</sup> Gisondi P et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: e30-e41.
- <sup>5</sup> Gisondi P et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31:774-90.
- <sup>6</sup> Naldi L et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *British J Dermatol* 2014; 170: pp634-42.
- <sup>7</sup> Polistena B et al. The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2411-6.
- <sup>8</sup> Jacobson CC et al. Latitude and psoriasis prevalence. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 870-3.
- <sup>9</sup> Mahe E et al. Childhood psoriasis. *Arch Pediatr.* 2014; 21: 778-86.
- <sup>10</sup> Klufas DM et al. Treatment of moderate to severe pediatric psoriasis: a retrospective case series. *Pediatric Dermatology* 2016; 33: 142-9.
- <sup>11</sup> Naldi L et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses and selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology.* 2004; 208: 38-42.
- <sup>12</sup> Pezzolo E, Cazzaniga S, Colombo P, Chatenoud L, Naldi L. Psoriasis Incidence and Lifetime Prevalence: Suggestion for a Higher Mortality Rate in Older Age-classes among Psoriatic Patients Compared to the General Population in Italy. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:400-403.
- <sup>13</sup> World Health Organization 2016. Global report on psoriasis. Available from url: <http://www.who.int/>.
- <sup>14</sup> Piano nazionale linee guida. Available from url: <http://www.snlg-iss.it/PNLG/>.
- <sup>15</sup> Determinazione n. 699 del 15 aprile 2019 pubblicata in G.U. n. 93 del 19 aprile 2019..
- <sup>16</sup> Kolios AGA et al. Swiss S1 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2016; 223: 384-406.
- <sup>17</sup> Daudén E et al. Consensus document on the evolution and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30: 1-8.
- <sup>18</sup> Nast A et al. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 2641-8.
- <sup>19</sup> Gordon KB et al. Phase 3 Trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345-56.
- <sup>20</sup> 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: 541-51.
- <sup>21</sup> de Vries ACQ et al. A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study. *Br J Dermatol.* 2017; 176: 624-33.
- <sup>22</sup> Griffiths CEM et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362: 118-28.
- <sup>23</sup> Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase III trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326-38.
- <sup>24</sup> Thaçi D et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 400-9.
- <sup>25</sup> Reich K et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase 3 study. *Br J Dermatol.* 2017. doi: 1.1111/bjd. 15666. [Epub ahead of print].
- <sup>26</sup> Lebwohl M et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. *N Engl J Med* 2015; 373:1318-28.
- <sup>27</sup> Papp K.A 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; 175:273-86.
- <sup>28</sup> 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; 76: 405-17.
- <sup>29</sup> 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; 76: 418-31.
- <sup>30</sup> 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; 178:114-23.
- <sup>31</sup> 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; 394:831-9.



- <sup>32</sup> Mrowietz U et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303: 1-10.
- <sup>33</sup> RCP acitretina ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>34</sup> RCP ciclosporina ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>35</sup> RCP metotrexato ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>36</sup> Menting SP et al. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: a systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol.* 2016; 66: 23-8.
- <sup>37</sup> RCP dimetilfumarato ([www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it) - ultimo accesso del 17/09/2019).
- <sup>38</sup> Pathirana D et al. European S3-guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 5-70.
- <sup>39</sup> Nast A et al. European S3-guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - update 2015 - short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2277-94.
- <sup>40</sup> Mrowietz U et al. Clinical use of dimethyl fumarate in moderate-to-severe plaque-type psoriasis: a European expert consensus. *J EADV* 2018, 32 (Suppl. 3), 3-14
- <sup>41</sup> Paller AS et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241-51.
- <sup>42</sup> Papp K et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)31189-3. [Epub ahead of print].
- <sup>43</sup> Landells I et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 594-603.
- <sup>44</sup> Crall CS et al. Phototherapy in children: considerations and indications. *Clin Dermatol.* 2016; 34: 633-9.
- <sup>45</sup> Song E et al. Phototherapy: kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2015; 33: 672-680
- <sup>46</sup> Waters A, et al. Severity stratification of Children's Dermatology Life Quality Index (CLDQI) score. *Br J Dermatol.* 2010; 163(Suppl.1): S121.
- <sup>47</sup> Puig L. PASI 90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 29: 645-8.
- <sup>48</sup> Strober B et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75: 77-82.
- <sup>49</sup> Schmitt J et al. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2014; 170: 274-303.
- <sup>50</sup> Lassus A et al. Treatment of severe psoriasis with etretin (RO 10-1670). *Br J Dermatol.* 1987; 117: 333-41.
- <sup>51</sup> Gollnick H et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis. Clinical and pharmacokinetic result of a German multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 19: 458-69.
- <sup>52</sup> Kragballe K et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis: result of a nordic multicentre study. *Acta Dermatol Venereol.* 1989; 69: 35-40.
- <sup>53</sup> Balak DM et al. Efficacy, effectiveness and safety of fumaric acid esters in the treatment of psoriasis: a systematic review of randomized and observational studies. *Br J Dermatol* 2016; 175: 250-62.
- <sup>54</sup> 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: 615-23.
- <sup>55</sup> Reich K et al. Efficacy and safety of fumaric acid esters in the long-term treatment of psoriasis - a retrospective study (FUTURE). *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 7: 603-11.
- <sup>56</sup> Papp K et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: result 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.
- <sup>57</sup> 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; 173: 1387-99.
- <sup>58</sup> Sbidian E et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12. doi: 10.1002/14651858.
- <sup>59</sup> Flyström I et al. Methotrexate vs. cyclosporine in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008; 158: 116-21.
- <sup>60</sup> Saurat JH et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol.* 2008; 158: 558-66.
- <sup>61</sup> Gisondi P et al. 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.
- <sup>62</sup> Barker J et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol.* 2011; 165: 1109-17.



- <sup>63</sup> Napolitano M et al. Systemic treatment of pediatric psoriasis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016; 6: 125-42.
- <sup>64</sup> Assessment report di Remsima<sup>®</sup>, Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000 ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>65</sup> Assessment report di Inflectra<sup>®</sup>, Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000 ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>66</sup> Assessment report di Flixabi<sup>®</sup>, Procedure No. EMEA/H/C/004020/0000 ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>67</sup> Assessment report di Benepali<sup>®</sup>, Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000 ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>68</sup> 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: 1605-12
- <sup>69</sup> Park W et al. Comparable long-term efficacy, as assessed by patient-reported outcomes, safety and pharmacokinetics, of CT-P13 and reference infliximab in patients with ankylosing spondylitis: 54-week results from the randomized, parallel-group PLANETAS study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 25.
- <sup>70</sup> 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: 1613-20.
- <sup>71</sup> Yoo et al. A phase III randomized study to evaluate the efficacy and safety of CT-P13 compared with reference infliximab in patients with active rheumatoid arthritis: 54-week results from the PLANETRA study. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 82.
- <sup>72</sup> 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.
- <sup>73</sup> Emery P et al. A phase III randomised, double-blind, parallel-group study comparing SB4 with etanercept reference product in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 51-7.
- <sup>74</sup> 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.
- <sup>75</sup> Assessment report di Amgevita<sup>®</sup>, Procedure No. EMEA/H/C/004212/0000 ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>76</sup> Studio NCT01970475 (<https://clinicaltrials.gov> - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>77</sup> Papp K et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 1093-102.
- <sup>78</sup> 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 Rheumatol* 2018; 70:40-8.
- <sup>79</sup> Weinblatt ME et al. Switching From Reference Adalimumab to SB5 (Adalimumab Biosimilar) in Patients With Rheumatoid Arthritis: Fifty-Two-Week Phase III Randomized Study Results. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 832-40.
- <sup>80</sup> Blauvelt A et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol* 2018; 179: 623-31.
- <sup>81</sup> Gisondi P et al. Infliximab biosimilar CT-P13 in the treatment of chronic plaque psoriasis. Data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol*. 2017. doi: 10.1111/bjd.15659 [Epub ahead of print].
- <sup>82</sup> Jorgensen 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; published online May 11. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30068-5.
- <sup>83</sup> RCP Otezla<sup>®</sup> ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>84</sup> RCP Humira<sup>®</sup> ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>85</sup> RCP Enbrel<sup>®</sup> ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>86</sup> RCP Remicade<sup>®</sup> ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>87</sup> RCP Stelara<sup>®</sup> ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>88</sup> RCP Cosentyx<sup>®</sup> ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>89</sup> RCP Taltz<sup>®</sup> ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) - ultimo accesso del 24/05/2017).
- <sup>90</sup> Giustini S et al. Medication adherence in general practice. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2015; 7: 29-36.
- <sup>91</sup> Serup J et al. To follow or not follow dermatological treatment – a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 193-7.
- <sup>92</sup> Sabatè E et al. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- <sup>93</sup> Brown MT et al. Medication adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc*. 2011; 86: 304-14.





<sup>94</sup> Belinchón I et al. Adherence, satisfaction and preferences for treatment in patients with psoriasis in the European Union: a systematic review of the literature. *Patient Preference and Adherence* 2016; 10: 2357-67.

<sup>95</sup> Thorneloe RJ et al. Adherence to medication in patients with psoriasis: a systematic literature review. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 20-31.

<sup>96</sup> DGR n. 329 del 22 dicembre 2015 - Allegato B (<http://bur.regione.veneto.it/> - ultimo accesso del 24/05/2017).

<sup>97</sup> DGR n. 2707 del 29 dicembre 2014 (<http://bur.regione.veneto.it/> - ultimo accesso del 24/05/2017).



