



Regione del Veneto
Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco - CRUF

**Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento
della psoriasi di grado moderato severo**

(Documento redatto dal Gruppo di Lavoro per il monitoraggio dei farmaci biologici per l'area dermatologica licenziato dalla Commissione Tecnica Regionale nella seduta del 15.06.2017, ex DGR n. 425/2017)

Gruppo di lavoro per il monitoraggio dei farmaci biologici per l'area dermatologica

(Istituito con decreto del Direttore dell'Unità Organizzativa Farmaceutico-Protetica-Dispositivi Medici n. 19 del 09.11.2016)

- Margherita Andretta - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto (Coordinatrice)
- Anna Belloni Fortina - UO Dermatologia Pediatrica, AO di Padova
- Elisabetta Di Lenardo - Farmacia Ospedaliera, AO di Padova
- Silvia Manfrè - Farmacia Ospedaliera, AOUI di Verona
- Giampietro Girolomoni - UOC Dermatologia, AOUI di Verona
- Paolo Gisondi - UOC Dermatologia, AOUI di Verona
- Andrea Peserico - UOC Dermatologia, AO di Padova
- Stefano Piaserico - UOC Dermatologia, AO di Padova

Analisi epidemiologiche e sviluppo di indicatori di appropriatezza

- Luca Degli Esposti - Clicon S.r.l.

Segreteria del Gruppo di Lavoro

- Anna Michela Menti - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto
- Matteo Polini - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto
- Giorgio Costa - Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco, Regione del Veneto

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

(Documento licenziato nella seduta del 15.06.2017 dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci, ex DGR n. 425/2017)

Premessa

La psoriasi è definita come una malattia infiammatoria della pelle ad andamento cronico-ricidivante 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 capelluto¹.

Il meccanismo alla base della psoriasi è di tipo multifattoriale in cui concorrono fattori anche di tipo immunologico con il coinvolgimento dei linfociti T che rilasciano citochine proinfiammatorie, quali IFN- γ , TNF- α e IL-7, che stimolano la proliferazione cutanea dei cheratinociti^{1,2}.

Recenti evidenze suggeriscono come dal concetto di psoriasi intesa come patologia a esclusivo interessamento cutaneo si stia rapidamente passando a quello di psoriasi intesa come malattia sistemica³. Un ampio spettro di comorbidità pare associarsi a questa condizione: oltre all'artrite psoriasica sono comprese malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie oculari, malattie metaboliche, cardiovascolari e disturbi psicologici, quali depressione e ansia^{3,4,5}.

Alcuni pazienti affetti da psoriasi 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.

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

- terapie sistemiche convenzionali: acitretina, ciclosporina, metotrexato (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs - DMARDs);
- terapie sistemiche con farmaci biologici: inibitori del fattore di necrosi tumorale α (anti TNF- α : adalimumab, etanercept, infliximab) e inibitori delle interleuchine (IL) 12 e 23 (ustekinumab) e IL-17 (secukinumab).

L'Agenzia Regolatoria Europea (EMA) ha autorizzato al commercio anche apremilast (inibitore della fosfodiesterasi-4), non ancora rimborsato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) per questa indicazione terapeutica.

Epidemiologia

La prevalenza stimata della patologia nel paziente adulto a livello mondiale è circa dell'1-3%⁶, ma molte sono le differenze dovute al clima, all'esposizione solare e all'etnia⁷. In circa il 33% dei casi la psoriasi si manifesta entro i 16 anni⁸ con una prevalenza in età pediatrica dello 0,5-2%⁹.

Nella popolazione generale italiana si può stimare che 1.500.000 italiani siano affetti da psoriasi^{10,11}: 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.

L'incidenza della patologia nell'adulto e nella popolazione pediatrica è stimata in 2,3-3,2 casi per 1.000 persone/anno¹².

Non esistono dati certi di prevalenza ed incidenza della psoriasi nella Regione Veneto. A giugno 2017 risulta che circa 1.000 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 Guida¹³ (**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 PNLG¹³

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	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.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	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	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.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	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 un DMARD sintetico convenzionale (acitretina o ciclosporina o metotrexato) a dosaggio raccomandato.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

2. In caso di fallimento terapeutico ad un primo DMARD e in assenza di intolleranza/controindicazioni, si ritiene debba essere preso in considerazione il trattamento con un secondo DMARD sintetico convenzionale.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: A

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

Secondo quanto stabilito in termini di rimborsabilità dall'Agenzia Italiana del Farmaco¹⁴ e sulla base delle più recenti linee guida^{5, 14, 15} e degli studi disponibili^{17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24}, 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 DMARDs sintetici convenzionali.

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 DMARD sintetico convenzionale (acitretina o ciclosporina o metotrexato) o intolleranza/controindicazione a tutti i DMARDs. Il gruppo di lavoro ritiene che, in caso di fallimento terapeutico ad un primo DMARD e in assenza di intolleranza/controindicazioni, debba essere preso in considerazione il trattamento con un secondo DMARD sintetico convenzionale.

Alcune Linee Guida^{14, 25} 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^{Errore. Il segnalibro non è definito.} 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 DMARDs convenzionali - acitretina, ciclosporina e metotrexato - sono indicati nel paziente adulto che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia e PUVA. I farmaci ad uso topico rimangono, invece, il trattamento di prima scelta nella psoriasi di grado lieve-moderata.

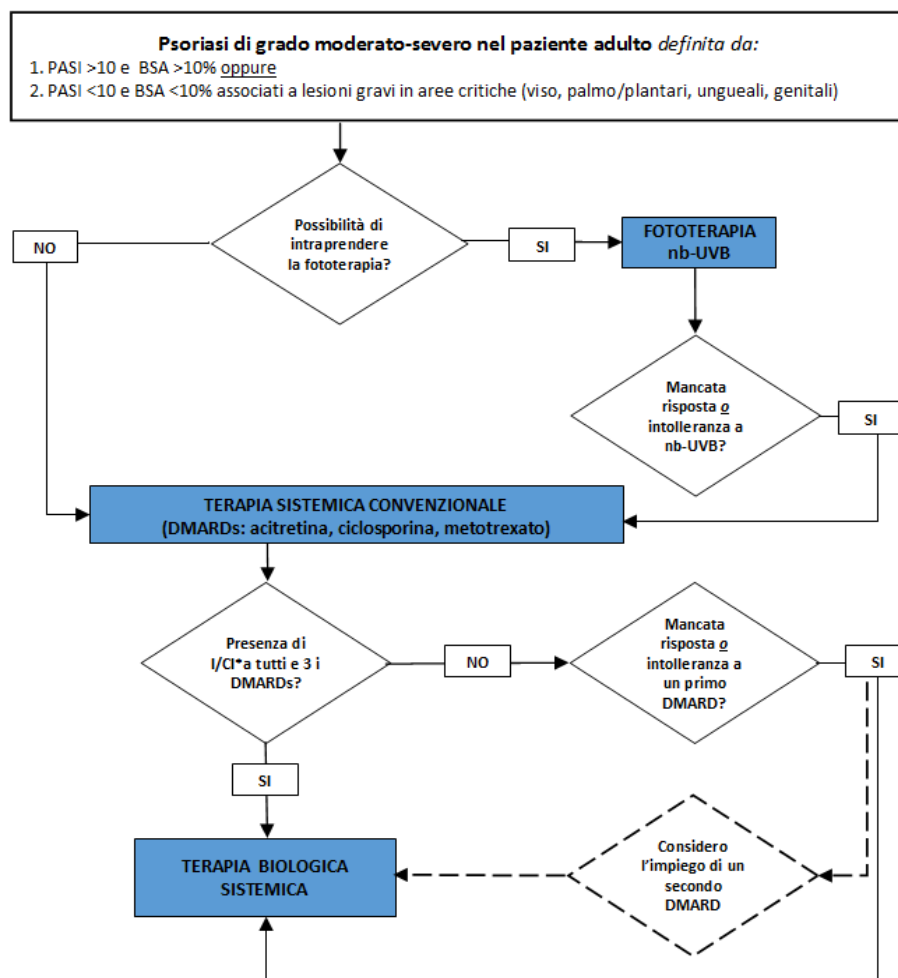
Al fine di ottimizzare la gestione delle terapie convenzionali, si riportano:

- 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.

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

Principio attivo	Dose iniziale ^{26, 27, 28, 29}	Dose di mantenimento ^{26, 27, 28}	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) ²⁶ .
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 consigliano cicli di trattamento intermittenti della durata di 3-6 mesi solitamente fino a un massimo di 2 anni ^{30, 31} .
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 30 mg/settimana)	La risposta clinica massimale si osserva dopo 16-24 settimane ^{30, 31} .

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



*I/CI = intolleranza/controindicazioni

In età pediatrica, il trattamento con farmaci biologici deve essere intrapreso, sulla base delle evidenze disponibili^{32, 33, 34}, 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)^{35, 36}. Si precisa che i DMARDs sintetici convenzionali non sono indicati in questa specifica popolazione.

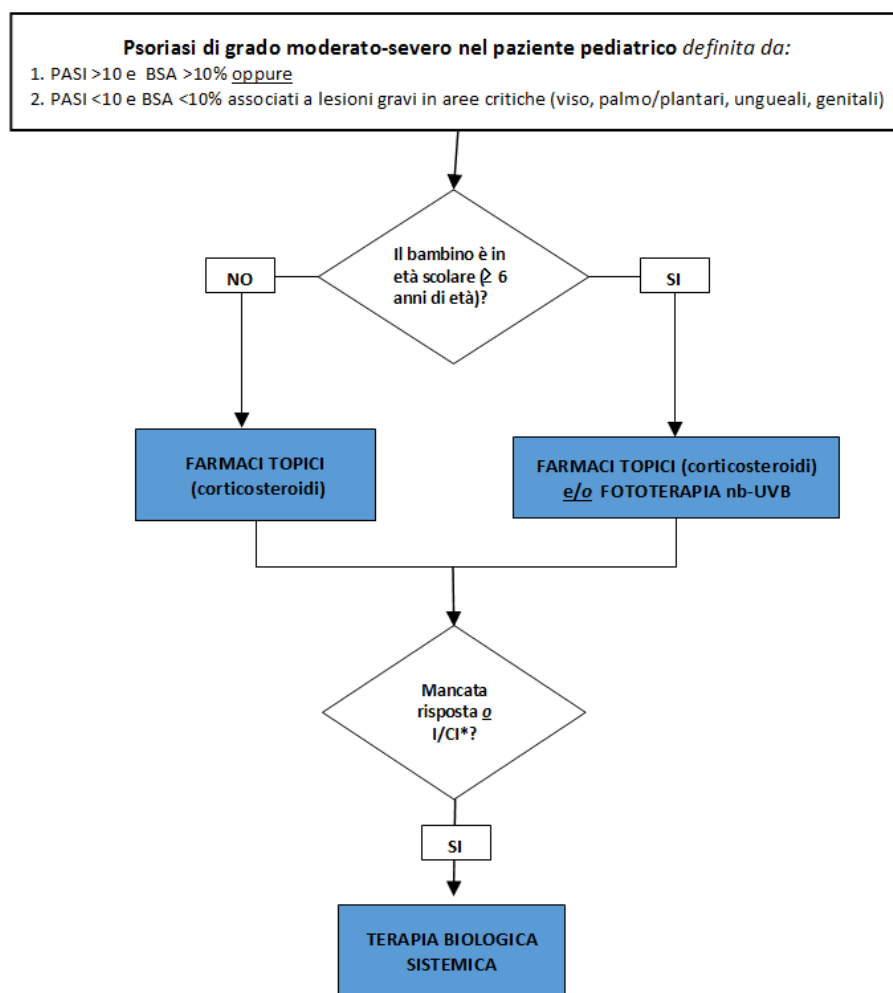
Devono pertanto essere soddisfatti i seguenti due criteri di eleggibilità:

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*)³⁷.

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 ad oggi disponibili^{17-24, 32-34} 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^{5, 25, 30, 31}. 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^{5, 38, 39}.

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

Raccomandazioni

Paziente adulto				
Principio attivo	Risposta PASI 75		Risposta PASI 90	
	Livello della prova	Forza della raccomandazione	Livello della prova	Forza della raccomandazione
Acitretina	I	A	-	-
Ciclosporina	I	A	-	-
Metotrexato	I	A	-	-
Apremilast*	I	A	I	A
Adalimumab	I	A	I	A
Etanercept	I	A	I	A
Infliximab	I	A	I	A
Ustekinumab	I	A	I	A
Secukinumab	I	A	I	A
Ixekizumab	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 alla stesura del documento

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
Metotrexato	sì	no	os, sc, im [#]	settimanale
Apremilast*	sì	no	os	giornaliera
Adalimumab	sì	sì (dai 4 anni)	sc	a settimane alterne
Etanercept	sì	sì (dai 6 anni)	sc	settimanale
Etanercept biosimilare	sì	no	sc	settimanale
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

I risultati di una metanalisi che ha incluso 48 RCT (totale di 16.696 pazienti)⁴⁰ condotti per analizzare l'efficacia di alcuni trattamenti sistemici 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)⁴¹. 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^{42, 43}.

Una metanalisi 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 24-28¹⁷.

Ixekizumab 80 mg è stato valutato in 3 RCT^{18, 19} 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^{18, 19}), 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^{18, 19}) 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^{18, 19}) alla settimana 12.

Il trattamento con apremilast 30 mg bid (non ancora rimborsato per la psoriasi a placche al momento della stesura del documento), testato in due RCT^{44, 45} 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<0,0001⁴⁴; 28,8% vs 5,8%, p<0,001⁴⁵). Relativamente al PASI 90, il trend è a favore di apremilast (9,8% vs 0,4% p=nd⁴⁴; 8,8% vs 1,5%, p=0,0042⁴⁵).

Gli studi di confronto diretto tra farmaci biologici sono stati condotti prevalentemente verso etanercept^{19, 20, 21, 22}. Solo secukinumab e ixekizumab presentano uno studio anche verso ustekinumab^{23, 24}. Diversamente, mancano trial comparativi per adalimumab.

Di seguito si riportano i principali risultati di efficacia derivanti da studi di confronto vs trattamento attivo (tabella 3).

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

VS	Comparator			
	Acitretina 0,4 mg/Kg	Metotrexato [7,5-25] mg	Etanercept 50 mg	Ustekinumab 45 e 90 mg (dato cumulativo)
Ciclosporina ⁴⁶ 3 mg/Kg	/	Δ PASI a 12 w 72% vs 58%*	/	/
Adalimumab ⁴⁷ 40 mg	/	P75 a 16 w 80% vs 36%*	/	/
Etanercept ⁴⁸ 50 mg	P75 a 24 w 45% vs 30%*	/	/	/
Infliximab ^{20, 49} 0,5 mg/Kg	/	P75 a 16 w 78% vs 42%* P90 a 16 w 55% vs 19%*	P75 a 24 w 72% vs 35%*	/
Ustekinumab ²¹ 45 mg e 90 mg	/	/	P75 a 12 w 68 e 74% vs 57%* P90 a 12 w 36 e 45% vs 23%*	/
Secukinumab ^{22, 23} 150 mg e 300 mg	/	/	P75 a 12w 67e77% vs 44%* P90 a 12 w 42 e 54% vs 21%* P100 a 12 w 14 e 24% vs 4%*	P75 a 16 w nd-93% vs 83%* P90 a 16 w nd-79% vs 58%* P100 a 16 w nd-44% vs 28%*
Ixekizumab ^{19, 24} 80 mg q2w e q4w	/	/	P75 a 12 w 87 e 84% vs 53%* P90 a 12 w 68 e 65% vs 26%* P100 a 12 w 38 e 35% vs 7%*	P75 a 12w 88%-nd vs 69%* P90 a 12 w 73%-nd vs 42%* P100 a 12 w 36%-nd vs 15%*

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 sono indicati nel trattamento della psoriasi pediatrica pertanto il loro uso in questa popolazione si configura un off-label^{5, 50}.

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 etanercept³², adalimumab³³ e ustekinumab³⁴. 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 SSN per la patologia pediatrica.

Tabella 4. Efficacia dei farmaci biologici in età pediatrica.

Principio attivo	N	Principali risultati di efficacia
Etanercept³² 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)
Adalimumab³³ 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)
Ustekinumab^{*34} alla dose raccomandata ^o	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; ^o 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[®]-infiximab (CT-P13: Remsima[®], Inflectra[®] e SB2: Flixabi[®]) e di Enbrel[®]-etanercept (SB4: Benepali[®]). 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- α ^{51, 52, 53, 54}.

Per infiximab biosimilare (CT-P13) gli studi registrativi sono due, il PLANETAS^{55,56} (di fase I) e il PLANETRA^{57,58} (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 sovrapposibilità 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 infiximab (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 sovrapposibilità 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)⁵⁹.

Per etanercept biosimilare (SB4), la comparabilità è stata dimostrata attraverso lo studio di fase III SB4-G31-RA⁶⁰, 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 sovrapposibili all'originator.

EMA ha recentemente autorizzato anche il biosimilare di Humira[®]-adalimumab (ABP501: Amgevita[®]⁶¹, Solymbic[®]⁶²). Oltre allo studio di efficacia in pazienti con artrite reumatoide⁶³, per ABP501 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 sovrapposibili tra i due gruppi⁶⁴. 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)⁶⁴.

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 trattamento⁶⁵.

In Norvegia è stato inoltre completato lo studio NOR-SWITCH⁶⁶ randomizzato e controllato di fase IV che ha valutato la non-inferiorità dello switch da infiximab 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:

- **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.

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

	Acitretina ²⁶	Ciclosporina ²⁷	Metotrexato ²⁸	Apremilstat ⁶⁷	Anti TNF- α ^{#68,69,70}	Inibitori delle IL ^{#71,72,73}
Gravidanza	√	*	√	√	√	√
Allattamento	√	√	√	√	√	√
Intenzione ad intraprendere una gravidanza	√		√			
Insufficienza epatica	√		√			
Insufficienza renale	√	√	√			
Insufficienza cardiaca					√	
Iperensione non controllata		√				
Condizione iperlipidemica	√					
UVB/PUVA		√				
Abuso di alcol	√		√			
Discrasie ematiche preesistenti			√			
Infezioni gravi, acute o croniche		√	√		√	√
Ulcere e stomatiti			√			
Neoplasie maligne		√				
Vaccinazioni concomitanti	√	√	√		√	√

anti-TNF alfa: adalimumab, etanercept, infliximab. Inibitori delle IL: ixekizumab, secukinumab, ustekinumab.

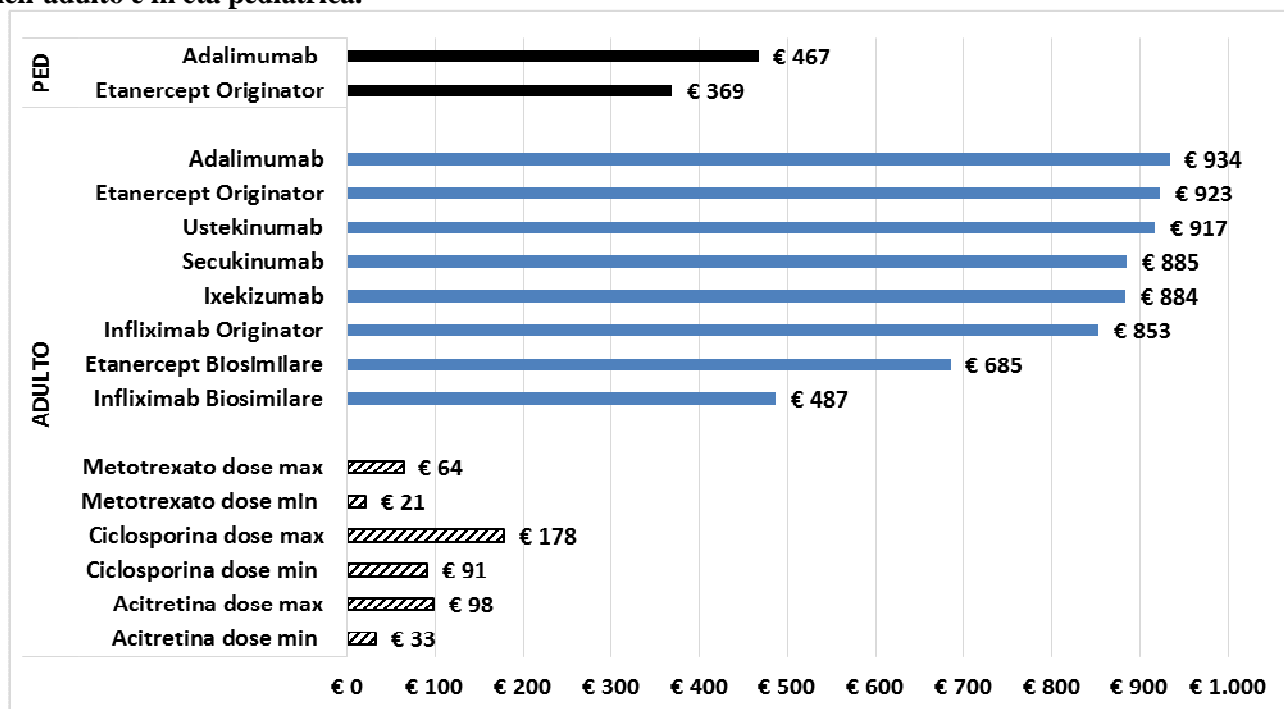
* impiego in gravidanza limitato ma non controindicato.

Tabella 6. Principali eventi avversi, secondo scheda tecnica.

Principio attivo	Molto frequenti/Frequenti	Occasionali/Rari	Molto rari
Acitretina²⁶	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
Ciclosporina²⁷	Ipertensione, irsutismo, iperplasia gengivale, disfunzione renale, astenia, miopatie	Disturbi metabolici, disfunzioni epatiche, aumento di peso, vampate, discrasie ematiche	Disturbi ematologici (anemie), pancreatite
Metotrexato²⁸	Disturbi gastro-intestinali, elevazione delle transaminasi, stomatite ulcerativa, cefalea	Piressia, nefrotossicità, fibrosi epatica e cirrosi	Disturbi polmonari (polmonite interstiziale, alveolite)
Apremilast⁶⁷	Disturbi gastro-intestinali, infezioni alle vie respiratorie, cefalea, insonnia, depressione	Ipersensibilità, rash, perdita di peso, ideazione/comportamento suicida	/
Anti TNF-α #^{68, 69, 70}	Infezioni alle vie respiratorie, infezioni cutanee, disturbi gastro-intestinali, leucopenia, anemia	Linfoma, infezioni opportunistiche, melanoma	Eventi demielinizzanti, necrosi epidermica tossica, anemia aplastica
Inibitori delle IL^{#71, 72, 73}	Infezioni alle vie respiratorie, infezioni cutanee, disturbi gastro-intestinali, cefalea, mialgia, aralgia	Celluliti, rash cutanei, dermatite esfoliativa, infezioni micotiche	/

Anti-TNF alfa: adalimumab, etanercept, infliximab, Inibitori delle IL: ixekizumab, secukinumab, ustekinumab.
 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.



Metodologia di calcolo

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.

Quesito 5. In pazienti con aderenza inferiore all'80% il rapporto rischio/beneficio si mantiene ancora 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

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)⁷⁴. 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 terapie⁷⁵ e stima che circa il 50% dei pazienti affetti da patologie croniche residenti nei paesi sviluppati non è aderente alle prescrizioni terapeutiche⁷⁶. La misura di buona compliance più comunemente accettata è un $MPR \geq 80\%$ ⁷⁷.

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 aderenza⁷⁸. 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%⁷⁹, con significativa compromissione dell'efficacia della terapia, aggravamento delle condizioni di salute e peggioramento della qualità di vita oltre al conseguente aumento dei costi⁷⁸.

Quesito 6. In quali casi è preferibile interrompere 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)⁸⁰, 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'Unità 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'accoglimento 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 Padova⁸¹, 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 mesi¹⁴, 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 DMARDs sintetici convenzionali (acitretina, ciclosporina, metotrexato), 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:

1. registrare il paziente nel sistema di prescrizione informatizzato regionale;
2. condividere il PT con un Centro Regionale autorizzato alla prescrizione esclusivamente al fine della valutazione dell'aderenza della terapia prescritta alle raccomandazioni regionali.

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

A giugno 2017 risulta che circa 1.000 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche sono in trattamento con farmaci biologici. Al baseline i pazienti 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.

Quesito 9. Quali indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva?

Indicatore 1

Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs per almeno 3 mesi a dosaggio raccomandato salvo controindicazioni.

Valore tendenziale: <20%

Indicatore 2

Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di

DMARDs per almeno 1 mese a dosaggio raccomandato salvo controindicazioni.

Valore tendenziale: <10%

Indicatore 3

Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con infliximab o etanercept nella formulazione biosimilare o formulazione a minor costo.

Valore tendenziale: >80%

Indicatore 4

Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con un anti-TNF alfa.

Valore tendenziale: >60%

Indicatore 5

Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con infliximab o etanercept.

Valore tendenziale: >70%

Metodologia di calcolo e definizioni

Indicatore 1

numeratore: numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di almeno un DMARDs (acitretina o ciclosporina o metotrexato) per almeno 3 mesi a dosaggio raccomandato

denominatore: numero totale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici

Indicatore 2

numeratore: numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di almeno un DMARDs (acitretina o ciclosporina o metotrexato) per almeno 1 mese a dosaggio raccomandato

denominatore: numero totale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici

Indicatore 3

numeratore: numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con infliximab o etanercept nella formulazione biosimilare o formulazione a minor costo

denominatore: numero totale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con infliximab o etanercept

Indicatore 4

numeratore: numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con un anti-TNF alfa

denominatore: numero totale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici

Indicatore 5

numeratore: numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con infliximab o etanercept

denominatore: numero totale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con un anti-TNF alfa

Diagnosi di psoriasi: sono inclusi i pazienti con codice ICD-9: 696.1 o codice esenzione 045.696.1. Dall'analisi vengono esclusi i pazienti con concomitanti diagnosi di: artrite reumatoide (codice ICD-9: 714 o codice esenzione 006); spondilite anchilosante (codice ICD-9: 720.0 o codice esenzione 054), artrite psoriasica (codice ICD-9: 696.0 o codice esenzione 045.696.0), morbo di Crohn (codice ICD-9: 555 o codice esenzione 009), colite ulcerosa (codice ICD-9: 556 o codice esenzione 009).

Pregresso utilizzo di DMARDs: se gli assistibili presentano un trattamento con acitretina (ATC: D05BB02), ciclosporina (ATC: L04AD01), metotrexato (ATC: L01BA01).

Farmaci biologici: sono considerati adalimumab (ATC: L04AB04), etanercept (ATC: L04AB01), infliximab (ATC: L04AB02), ixekizumab (ATC: L04AC13), secukinumab (ATC: L04AC10), ustekinumab (ATC: L04AC05).

Riferimenti bibliografici

- ¹Boehncke WH and Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983-94.
- ²Harden JI et al. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 64: 66-73.
- ³Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26: 3-11.
- ⁴Gisoni 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.
- ⁵Gisoni P et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31:774-90.
- ⁶Polistena 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.
- ⁷Jacobson CC et al. Latitude and psoriasis prevalence. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 870-3.
- ⁸Mahe E et al. Childhood psoriasis. *Arch Pediatr.* 2014; 21: 778-86.
- ⁹Klufas DM et al. Treatment of moderate to severe pediatric psoriasis: a retrospective case series. *Pediatric Dermatology* 2016; 33: 142-9.
- ¹⁰Naldi 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.
- ¹¹Naldi L et al. Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PraKtis) group. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 722-6.
- ¹²World Health Organization 2016. Global report on psoriasis. Available from url: <http://www.who.int/>.
- ¹³Piano nazionale linee guida. Available from url: <http://www.snlg-iss.it/PNLG/>.
- ¹⁴Determinazione n. 413 dell'8 marzo 2017 pubblicata in G.U. n. 66 del 20 marzo 2017.
- ¹⁵Kolios AGA et al. Swiss S1 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2016; 223: 384-406.
- ¹⁶Daudén 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.
- ¹⁷Nast 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.
- ¹⁸Gordon KB et al. Phase 3 Trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345-56.
- ¹⁹Griffiths 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.
- ²⁰de 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.
- ²¹Griffiths CEM et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362: 118-28.
- ²²Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase III trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326-38.
- ²³Thaçi 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.
- ²⁴Reich 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].
- ²⁵Mrowietz U et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303: 1-10.
- ²⁶RCP acitretina (www.agenziafarmaco.gov.it - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ²⁷RCP ciclosporina (www.agenziafarmaco.gov.it - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ²⁸RCP metotrexato (www.agenziafarmaco.gov.it - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ²⁹Menting 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.
- ³⁰Pathirana D et al. European S3-guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 5-70.
- ³¹Nast 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.

- ³²Paller AS et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241-51.
- ³³Papp 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].
- ³⁴Landells 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.
- ³⁵Crall CS et al. Phototherapy in children: considerations and indications. *Clin Dermatol.* 2016; 34: 633-9.
- ³⁶Song E et al. Phototherapy: kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2015; 33: 672-680
- ³⁷Waters A, et al. Severity stratification of Children's Dermatology Life Quality Index (CLDQI) score. *Br J Dermatol.* 2010; 163(Suppl.1): S121.
- ³⁸Puig L. PASI 90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014; 29: 645-8.
- ³⁹Strober B et al. Clinical meaningfulness of complete skin clearance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016; 75: 77-82.
- ⁴⁰Schmitt 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.
- ⁴¹Lassus A et al. Treatment of severe psoriasis with etretin (RO 10-1670). *Br J Dermatol.* 1987; 117: 333-41.
- ⁴²Gollnick 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.
- ⁴³Kragballe 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.
- ⁴⁴Papp K et al 2015. 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.
- ⁴⁵Paul 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.
- ⁴⁶Flyström 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.
- ⁴⁷Saurat 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.
- ⁴⁸Gisoni 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.
- ⁴⁹Barker 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.
- ⁵⁰Napolitano M et al. Systemic treatment of pediatric psoriasis: a review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016; 6: 125-42.
- ⁵¹Assessment report di Remsima[®], Procedure No. EMEA/H/C/002576/0000 (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁵²Assessment report di Inflectra[®], Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000 (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁵³Assessment report di Flixabi[®], Procedure No. EMEA/H/C/004020/0000 (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁵⁴Assessment report di Benepali[®], Procedure No. EMEA/H/C/002778/0000 (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁵⁵Park 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
- ⁵⁶Park 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.
- ⁵⁷Yoo 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.
- ⁵⁸Yoo 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.

-
- ⁵⁹Choe 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.
- ⁶⁰Emery 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.
- ⁶¹Assessment report di Amgevita[®], Procedure No. EMEA/H/C/004212/0000 (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁶²Assessment report di Solymbic[®], Procedure No. EMEA/H/C/004373/0000 (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁶³Studio NCT01970475 (<https://clinicaltrials.gov> - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁶⁴Papp 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.
- ⁶⁵Gisondi 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].
- ⁶⁶Jorgensen 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.
- ⁶⁷RCP Otezla[®] (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁶⁸RCP Humira[®] (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁶⁹RCP Enbrel[®] (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁷⁰RCP Remicade[®] (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁷¹RCP Stelara[®] (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁷²RCP Cosentyx[®] (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁷³RCP Taltz[®] (www.ema.europa.eu - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁷⁴Giustini S et al. Medication adherence in general practice. *Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione* 2015; 7: 29-36.
- ⁷⁵Serup J et al. To follow or not follow dermatological treatment – a review of the literature. *Acta Derm Venereol* 2006; 86: 193-7.
- ⁷⁶Sabatè E et al. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- ⁷⁷Brown MT et al. Medication adherence: WHO Cares? *Mayo Clin Proc*. 2011; 86: 304-14.
- ⁷⁸Belinchón 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.
- ⁷⁹Thorneloe RJ et al. Adherence to medication in patients with psoriasis: a systematic literature review. *Br J Dermatol*. 2013; 168: 20-31.
- ⁸⁰DGR n. 329 del 22 dicembre 2015 - Allegato B (<http://bur.regione.veneto.it/> - ultimo accesso del 24/05/2017).
- ⁸¹DGR n. 2707 del 29 dicembre 2014 (<http://bur.regione.veneto.it/> - ultimo accesso del 24/05/2017).