LINEE DI INDIRIZZZO SULLE TERAPIE FARMACOLOGICHE PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON PSORIASI SEVERA E OTTIMIZZAZIONE DELLE TERAPIE SISTEMICHE

Allegato A

Decisione Comitato Tecnico Scientifico n. 24 del 10/10/2024

Regione Toscana

Articolazione funzionale dell‘Organismo Toscano per il Governo Clinico, ai sensi dell‘art. 49 ter della l.r. 40/2005:

a) Coordinatore;
b) Ufficio di coordinamento;
c) Comitato tecnico scientifico

Coordinatore dell‘OTGC
Prof. Stefano Grifoni

Supporto amministrativo:
Roberta Bottai
Stefania Della Luna
Giuseppina Agata Stella

Il presente documento è stato prodotto da un gruppo multidisciplinare di esperti su mandato dell’Organismo Toscano per il Governo Clinico (istituito con Legge regionale 24 febbraio 2005 n. 40, modificata con Legge regionale 25 luglio 2017 n. 36).
L’intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Regione Toscana al seguente indirizzo: http://www.regione.toscana.it/pubblicazioni
Chiunque è autorizzato, per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché ne citi la fonte.

Organismo Toscano per il Governo Clinico
Via T. Alderotti, 26/n
50139 Firenze (FI)
segreteriaotgc@regione.toscana.it

LINEE DI INDIRIZZO SULLE TERAPIE FARMACOLOGICHE PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON PSORIASI SEVERA E OTTIMIZZAZIONE DELLE TERAPIE SISTEMICHE

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

La psoriasi a placche è una malattia infiammatoria cutanea cronica caratterizzata dalla presenza di placche eritemato-desquamative, localizzate principalmente a livello di gomiti, ginocchia, regione sacrale e cuoio capelluto che impatta notevolmente sulla qualità della vita dei pazienti. Il suo decorso è cronico- recidivante e in alcuni casi le riacutizzazioni di malattia sono repentine, evolutive e imprevedibili. Ha un'eziologia in gran parte sconosciuta che dipende dall'interazione di fattori genetici ed ambientali ed è considerata una malattia a patogenesi immunomediata. La psoriasi a placche colpisce il 2-3% della popolazione italiana e si può manifestare in qualsiasi periodo della vita con la stessa incidenza fra uomini e donne. La placca psoriasica si presenta variamente infiltrata con superficie eritemato-squamosa, spesso con squame argentee caratteristiche; l'infiltrazione, l'eritema e la desquamazione possono variare da lesione a lesione nello stesso paziente e da paziente a paziente a seconda della localizzazione e della gravità della patologia.

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

Le lesioni psoriasiche possono essere completamente asintomatiche o più spesso pruriginose, talvolta dolorose ed urenti. La diagnosi è prevalentemente clinica anche se in alcuni casi può essere di ausilio la biopsia cutanea.

Il protrarsi dei processi immunitari/infiammatori coinvolti nella patogenesi della malattia può condurre allo sviluppo di comorbilità, le quali, a loro volta, possono avere un impatto importante sulla riduzione della qualità della vita del paziente.

I pazienti con psoriasi infatti hanno un rischio maggiore di sviluppare altre malattie croniche importanti come l'artrite psoriasica, patologie metaboliche, cardiovascolari, ansia, depressione, malattie infiammatorie croniche intestinali etc.

Nella maggioranza dei casi il quadro cutaneo precede quello articolare. In Italia si stima che un terzo della popolazione affetta da psoriasi presenta o potrà sviluppare un'artrite psoriasica.Tali manifestazioni sono maggiormente legate a quadri di psoriasi di più lunga data o a quadripiù gravi, alla familiarità o a specifiche manifestazioni cutanee/annessiali.

L'obiettivo terapeutico è quello di ottenere una remissione clinica delle lesioni e di interrompere e spegnere/ridurre il loop infiammatorio della malattia, oltre che migliorare l'impattodella patologia sulla qualità della vita e sulla capacità produttiva del paziente, riducendo al minimo gli switch terapeutici tramite un approccio treat-to-target. [1;2]

2. QUALI SONO GLI INDICI DI VALUTAZIONE GRAVITÀ MALATTIA

Gli indici di valutazione della malattia sono:

- Il PASI (Psoriasis Area and Severity Index)
- I BSA (Body Surface Area)
- Il PGA (Physician Global Assessment)
- Il DLQI (Dermatology Life Quality Index)

Il PASI (Psoriasis Area and Severity Index) è un indice di gravità di malattia che correla i segni e sintomi locali della psoriasi con l'estensione della malattia. Si tratta della valutazione della presenza, in quattro zone del corpo (capo, arti superiori, tronco, arti inferiori), di 3 segni clinici (eritema, infiltrazione e desquamazione), su una scala da 0 a 4 (dove =0 assente e =4 presenza molto marcata).
Questi segni vengono poi valutati in base all'area cutanea coinvolta, su una scala da 0 a 6, dove 1≤10% e 6=90-100% di superficie coinvolta. I BSA (Body Surface Area) misura invece la superficie cutanea interessata dalla psoriasi.
Inoltre, il PGA (Physician Global Assessment) consente di stimare la gravità della malattia, in un preciso momento, attraverso la valutazione degli stessi segni clinici considerati dal PASI (eritema infiltrazione e desquamazione della cute). Lo score permette una valutazione statica di tutte le lesioni su una scala da 0 a 6 punti dove PGA=0 indica nessuna lesione e PGA=6 lesioni gravi. Viene utilizzato prevalentemente negli studi clinici per valutare l'efficacia dei farmaci.
Il DLQI (Dermatology Life Quality Index) è uno strumento validato per valutare l'impatto della malattia sulla qualità di vita del paziente. Esso consiste in un questionario compilato dal paziente con dieci domande per misurare quanto i problemi di pelle hanno influito sulle attività quotidiane e di relazione sociale negli ultimi sette giorni. Il punteggio è compreso tra 0 e 30; più è alto, maggiore è la compromissione della qualità della vita del paziente.
Il DLQI dovrebbe essere impiegato in combinazione con i due indici precedenti PASI e BSA. Gli score PASI, BSA, PGA e DLQI sono inoltre raccomandati dalle Linee Guida EMA per la conduzione degli studi clinici per valutare l'efficacia di nuovi farmaci per il trattamento della psoriasi da parte degli sperimentatori e dei pazienti. [3;4]

3. QUANDO LA PSORIASI SI PUO' DEFINIRE MODERATA-GRAVE

La "psoriasi moderata-grave" è una psoriasi cronica a placche con valori di PASI >10 o BSA >10 e DLQL>10, che permangono persistentemente elevati per oltre sei mesi. Può essere definita "moderata -grave" anche la psoriasi che presenta un PASI o BSA inferiori a 10, se associata a lesioni al volto, a livello palmo-plantare, o ungueale o genitale con DLQI>10. [3;4]

4. QUANDO INIZIARE UN TRATTAMENTO SISTEMICO, CHE TIPO DI FARMACO SCEGLIERE E QUALI SONO I PARAMETRI PER LA VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA CLINICA?

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

- PASI≥10 o BSA≥10%, oppure
- DLQI≥10 (PASI<10 e BSA <10) se associato a lesioni al viso o a lesioni palmari, plantari, ungueali o genitali, oppure
- DLQI≥10 (PASI<10 e BSA<10) controindicata al trattamento topico o quando proponibile, al trattamento con fototerapia (UVB a banda stretta da preferire a PUVA).

La scelta terapeutica per ogni singolo paziente dipende da molteplici fattori come età, sesso, durata e familiarità della malattia, presenza di eventuali patologie associate, anamnesi farmacologica. Rispetto alla scelta del singolo farmaco, sono state analizzate le evidenze disponibili e le raccomandazioni delle principali linee guida.

I farmaci sistemici non biologici disponibili in caso di mancata risposta al trattamento topico o con UV (raggi ultravioletti) sono: metotrexate, ciclosporina, dimetilfumarato, acitretina.
Per la valutazione della risposta ad un trattamento sistemico considerato adeguato:

- il mancato raggiungimento del PASI75 definisce una terapia inefficace ed è il parametro da considerare per un cambio di trattamento.
- risposte terapeutiche comprese tra il PASI75 e PASI90 associate ad un DLQI ≤ 5, se apprezzate dal paziente, possono essere considerate accettabili. [3;4]

5. QUALI SONO I FARMACI SISTEMICI TRADIZIONALI

I farmaci sistemici non biologici disponibili in caso di mancata risposta al trattamento topico o con UV (raggi ultravioletti) sono: metotrexate, ciclosporina, dimetilfumarato, acitretina.

Metotrexate

Si ribadisce l'opportunità di proporre il metotrexate (MTX) come farmaco di prima scelta, in assenza di controindicazioni specifiche in primis insufficienza epatica o renale, episodi infettivi ricorrenti. Va ricordato che MTX è controindicato nelle donne con desiderio di maternità, in gravidanza e durante l'allattamento e nei maschi con intento riproduttivo.

MTX (acido 4-amino-10-metilfolico) è un analogo dell'acido folico che agisce come suoantagonista attraverso l'inibizione competitiva dell'enzima didrofolato riduttasi per una maggiore affinità per l'enzima rispetto al substrato naturale, acido didrofolico. Blocca dunque la conversione dell'acido didrofolico a tetraidrofolico. Ne consegue l'inibizione della biosintesi della timina e delle basi puriniche, bloccando la formazione del DNA.
Nella psoriasi il MTX ha un'attività antiproliferativa e immunomodulatoria. É attivo sulla psoriasi a placche

e modicamente nelle forme di psoriasi pustolosa, eritrodermica e sull'artropatia psoriasica.

Acitretina

Si tratta di un retinoide sintetico, metabolita attivo di etretinato quest'ultimo utilizzato nel trattamento della psoriasi fino dalla fine degli anni '80. Acitretina ha un profilo farmaco cineticomigliore di etretinato e un'emivita di eliminazione più breve. Il legame del farmaco con le proteine plasmatiche supera li 99% e la sua biodisponibilità aumenta quando somministrata aipasti in particolare se contenenti grassi. Il suo meccanismo d'azione non è completamente noto, ma riduce l'attività proliferativa e favorisce il differenziamento dei cheratinociti epidermici, forse interferendo con l'espressione dei geni dei fattori di crescita tessutali. Ha anche attività immunomodulante riducendo la migrazione intraepidermica dei neutrofili. Le stime di efficacia del farmaco nella psoriasi a placche sono variabili da studio a studio; tale variabilità è legata a diversi fattori, tra questi i dosaggi del farmaco. Nel corso del trattamento la comparsa di una desquamazione delle labbra è un buon indice di compliance. Una prima risposta clinica significativa in genere si osserva tra la sesta e l'ottava settimana.; il trattamento può essere continuato a seconda del miglioramento e della tollerabilità.
Si sottolinea la sua controindicazione nelle donne in età fertile.

Ciclosporina(CSA)

É un potente immunosoppressore che agisce sui linfociti in modo specifico e reversibile. L'assorbimento di CSA è variabile e può essere influenzato dall'assunzione di cibo; la biodisponibilità assoluta orale è del 20-50%. Viene metabolizzata dal fegato attraverso il citocromo P-450. Un aumento della pressione arteriosa (pressione diastolica >90mmHg) si osserva dopo 12 settimane nel 20% dei pazienti trattati con 2,5 mg/kg die e nel 25% dei pazienti trattati con 5 mg/kg die. Un deterioramento della funzione renale (aumento della creatininemia ≥ 30%) si osserva nel 5% dei pazienti trattati con 2,5 mg/kg die e nel 10% dei pazienti trattati con 5 mg/kg die a 12 settimane.
Tali effetti aumentano ulteriormente con la durata del trattamento. Un aumento del rischio di tumori è ben documentato nei pazienti trattati con CSA per la prevenzione del rigetto del trapianto d'organo ed è anche documentato limitatamente ai tumori cutanei epiteliali nei pazienti trattati con CSA per la psoriasi. Il rischio relativo è aumentato di circa due volte nei pazienti trattati col farmaco per una media cumulativadi due anni. CSA aumenta il rischio di iperkaliemia, soprattutto nei pazienti con disfunzione renale. La risposta clinica è rapida e le stime di efficacia del farmaco sono variabili: si raggiunge un PASI75 mediamente nel 50-80% e PASI90 nel 30-40% dei pazienti dopo 8 sett. con una dose di 3-5 mg/kg/die. A distanza di poche settimane dall'interruzione del trattamento le recidive sono frequenti ed un trattamento a lungo termine (mediamente non oltre 2 anni) comporta una valutazione del rapporto rischio/beneficio ed un attento monitoraggio della funzionalità renale.

Dimetilfumarato (DMF)

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

Nel 2017 è stata autorizzata da EMA una formulazione in compresse gastroresistenti da30mg e 120mg che non contiene i sali presenti nel prodotto tedesco, in considerazione del fatto che l'attività immunomodulatoria e antinfiammatoria degli esteri dell'acido fumarico (FAEs) è riconducibile

essenzialmente al DMF e al suo metabolita monometiltumarato.
Lo schema posologico di del farmaco prevede una titolazione graduale e molto lenta della dose. Dopo la somministrazione orale DMF non viene rilevato nel plasma poiché è rapidamente idrolizzato al suo metabolita attivo mono-metilfumarato. La via principale di eliminazione è attraverso il respiro; solo piccole quantità del metabolita attivo sono escrete attraverso l'urina o le feci. Gli esteri dell'acido fumarico hanno dimostrato di essere un'opzione terapeutica efficace e tollerata nel trattamento della psoriasi a placche di grado moderato-grave nei paesi dove sono disponibili e impiegati dall'inizio degli anni '90. Inoltre sono raccomandati dalle LG europee nell'ambito delle terapie sistemiche di prima linea per il trattamento della psoriasi a placche per indurre e mantenere la remissione.
Il mantenimento dell'efficacia di questi farmaci nel lungo periodo è ben documentatoed è ragionevole attendersi gli stessi risultati per il medicinale attualmente disponibile.
La risposta clinica del DMF è graduale ed in genere si evidenzia a partire dalla 3° settimanadi trattamento. Le stime di efficacia del farmaco nella psoriasi si attestano intorno al 37,5%dei pazienti per il PAS 75 e al 18% per PASI90 alla 16° settimana. DMF quindi, rappresenta una valida alternativa terapeutica ai farmaci sistemici di prima linea in particolare in situazioni in cui MTX e CSA sono poco tollerati o controindicati. [5;6;7]

6. QUALI SONO I CRITERI DI SCELTA TRA I FARMACI TRADIZIONALI?

Sulla base degli element i sopra espost i si ritiene che:

- MTX sia il farmaco di riferimento nel controllo clinico a lungo termine della psoriasi moderata-grave nelle sue varie forme. In anni recenti il suo profilo di sicurezza è stato oggettodi nuove analisi che ne hanno ridimensionato i rischi ed in particolare la tossicità epatica ed il infettivo. Il profilo di sicurezza può essere ulteriormente ottimizzato attraverso un adeguato monitoraggio dei pazienti trattati;

- CSA rappresenti una valida opzione terapeutica per un rapido controllo della psoriasi soprattutto nei pazienti giovani, in età fertile, in assenza di comorbilità e per un periodo complessivo di trattamento relativamente limitato.

- PUVA terapia rappresenti una valida terapia di induzione della remissione della psoriasi a placche moderata grave. Tuttavia, la tossicità cronica cutanea, con la possibile comparsa di tumori cutanei, ne limita il suo utilizzo nel lungo termine;
- DMF rappresenta un'ulteriore opzione terapeutica nel trattamento della psoriasi moderata- grave. Poiché il farmaco presenta scarse interazioni farmacologiche può essere utilizzato in pazienti sottoposti a politerapia per comorbilità. La segnalazione di casi di leuco-encefalopatiamultifocale progressiva (PML) e di leuco e linfopenia, condizioni rare ma potenzialmente molto gravi, richiede attenti e periodicicontrolli dei pazienti trattati.
- Acitretina in monoterapia come prima linea nel trattamento della psoriasi a placche moderata-grave non è raccomandata. Tuttavia, essendo un farmaco che ha scarse interazioni con il sistema immunitario può essere preso in considerazione nei pazienti in cui è sconsigliato l'uso di farmaci immunosoppressori, per esempio in presenza di infezioni o neoplasie in atto.

Tali farmaci presentano talvolta controindicazioni assolute o relative nei pazienti con psoriasi affetti da comorbidità cardiovascolari o metaboliche, tra le quali ricordiamo ipertensione, scompenso cardiaco, steatosi epatica non alcolica e anamnesi tumorale, che possono a volte controindicare o non indicare terapie sistemiche tradizionali. [1;7]

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

Nella psoriasi cronica a placche il trattamento con farmaci biologici deve essere considerato in presenza di una delle seguenti condizioni:

- PASI >10 o BSA >10% in seguito a fallimento di almeno uno fra MTX, ciclosporina, PUVA terapia, DMF o in seguito a fallimento di biosimilare anti TNFα utilizzato in prima linea
- BSA<10% o PASI genitali ed al fallimento di almeno uno fra MTX, ciclosporina, PUVA terapia o dimetilfumarato.

I farmaci biologici attualmente disponibili in Italia per il trattamento della psoriasi a placche sono i seguenti:

- Inibitori del TNFα
- Inibitori delle interleuchine
- Piccole molecole o "small molecules

Inibitori del TNFα

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

Etanercept (ETA) è una proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNFα, associato al frammento Fc di una IgG1 umana. È disponibile in penne o siringhe preriempite contenenti 25 mg o 50 mg da somministrare nelle seguenti modalità:
-25 mg somministrati due volte a settimana oppure

-50 mg somministrati una volta a settimana

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

- in flaconi da 100mg in polvere per preparazioni iniettabili da ricostituire e somministrare per infusione lenta in un volume non inferiore a 250ml (non meno di 2 ore) alla posologia di 5mg/kg alle settimane 0, 2, 6 e poi ogni 8 settimane;
- in penne pre-riempite da 120 mg/ml da somministrare per via sottocutanea ogni 2 settimane,come terapia di mantenimento, dopo 4 settimane dalla seconda somministrazione endovenosa di INF da 5 mg/kg impiegata come dose di carico. Quando si passa dalla terapia di mantenimento con INF ev alla formulazione per uso sottocutaneo, quest'ultima può essere somministrata 8 settimane dopo l'ultima somministrazione di INF ev.

Certolizumab pegol (CZP) è un frammento Fab di anticorpo ricombinante umanizzato coniugato con polietilenglicole. È disponibile in penne o siringhe preriempite da 200mg da somministrare per via

sottocutanea ala dose di carico di 400mg (2 iniezioni da 200mgciascuna) alle settimane 0, 2 e 4 e successivamente alla dose di mantenimento di 200mgogni 2 settimane. L'RCP prevede inoltre che, in caso di risposta insufficiente, possa essere considerato un aumento della dose a 400 mg ogni 2 settimane.

Inibitori delle interleuchine

Ustekinumab (UST) è un anticorpo monoclonale (IgG1k) interamente umano, che lega l'interleuchina (IL) 12 e 23. É disponibile in siringhe preriempite da 45 mg o 90 mg da somministrare per via sc ad una dose iniziale di 45 mg, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane. In pazienti con un peso superiore a 100 kgla dose iniziale è di 90 mg, seguita da una dose di 90 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane.

Secukinumab (SEC) è un anticorpo monoclonale (IgGI/k) interamente umano selettivo per l'IL-17A. É disponibile in siringhe e penne preriempite da 150mg e da 300 mg da somministrare per via sc alla dose di 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4 seguita da una dose di mantenimento ogni 4 settimane. Ogni dose da 300mg viene somministrata in due iniezioni sottocutanee da 150 mg o in una iniezione sottocutanea da 300 mg.

Ixekizumab (IXE) è un anticorpo monoclonale (IgG4) umanizzato che lega l'IL-17A/F. È disponibile in penne o siringhe preriempite da 80 mg da somministrare per via sc alla dose di 160 mg (due iniezioni da 80mg) alla settimana 0, seguita da una dose di 80 mg alle settimane2, 4, 6, 8, 10 e 12, e poi da una dose di mantenimento di 80 mg ogni 4 settimane.

Brodalumab (BDL) è un anticorpo monoclonale (IgG2) interamente umano ad alta affinità per l'IL-I7RA. È disponibile in siringhe preriempite da 210 mg da somministrare per via sc alle settimane 0, 1 e 2, seguita da 210 mg ogni 2 settimane.

Guselkumab (GUS) è un anticorpo monoclonale (IgG1λ) interamente umano che lega selettivamentel'IL-23. È disponibile in siringhe o penne preriempite da 100 mg da somministrare per via scalla settimana 0 e alla settimana 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane.

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

Risankizumab (RIS) è un anticorpo monoclonale umanizzato, di tipo IgG1/k, che lega la subunità p19 della IL-23 senza legarsi a IL-12 e inibisce la sua interazione con il complesso del recettore IL-23. È disponibile in penne e siringhe preriempite da 150 mg da somministrareper via sc alla dose di 150 mg alle settimane 0 e 4 e successivamente, ogni 12 settimane.

Bimekizumab (BIM) è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1/κ che si lega selettivamente con elevata affinità alle citochine IL-17A, IL-17F e IL-17AF. È disponibile in penne da 160 mg da somministrare per via sc alla dose di 320 mg (due iniezioni da 160mg) alla settimana 0, 4, 8, 12, 16 seguita da una dose di mantenimento di 320 mg ogni 8 settimane.

Piccole molecole o "small molecules"

Apremilast, un inibitore di fosfodiesterasi 4 è, ad oggi, la piccola molecola di riferimento per il trattamento della psoriasi; è indicato per il trattamento della psoriasi cronica a placche da moderata a grave in pazienti adulti che non hanno risposto, che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA). È anche il farmaco di elezione (come da tutte le linee guida, sia europee che americane) nei pazienti oncologici con psoriasi moderata-grave che non abbiano superato i 5 anni dal tumore primitivo. [8;9; 10;11;12;13]

I farmaci JAK-inibitori e gli inibitori di TIK sono le nuove "piccole molecole" per il trattamento per os della psoriasi. Al momento non è possibile indicare la modalità di dose tapering per la loro recente introduzione in commercio in Italia.

8. QUALI SONO LE LINEE DI INDIRIZZO NELLA SCELTA TERAPEUTICA?

Allo stato attuale, non sono presenti linee di indirizzo sulla gestione della scelta terapeutica tra le diverse opportunità di biologici presenti in commercio, pertanto tale selezione è demandata all'esperienza clinica coniugata ai dati degli RCT.

Di recente, è stata pubblicata una network meta-analisi, condotta da Sbidian e colleghi, allo scopo di confrontare l'efficacia e la sicurezza degli agenti sistemici non biologici, delle piccole molecole e dei biologici per fornire una classifica (un ranking) di questi trattamenti in base alla loro efficacia e sicurezza. L'analisi ha incluso tutti i trial clinici che prevedevano l'uso di agenti sistemici in pazienti con età superiore a 18 anni, affetti da psoriasi a placche da moderata a grave vs P oppure vs altri agenti attivi. L'outcome primario era la % di pazienti che raggiunge la clearance delle chiazze, inteso come PASI90 alla fase di induzione (da 8 a 24 settimane dopo la randomizzazione) e la percentuale di pazienti con SAE alla fase di induzione. Sono stati inclusi 158 studi. [6]

A livello di classe terapeutica si evidenzia come tutti gli interventi vs placebo sono risultati significativamente più efficaci nel raggiungere PASI 90 (in particolare anti IL17, IL12/23, IL23 e TNF- alfa sono risultati più efficaci vs le piccole molecole e i cDMARDs). Tra i possibili limiti del lavoro c'è che si tratta di evidenze generate tra le prime 8-24 settimane dalla randomizzazione (induzione) e non sono sufficienti per valutare gli outcome a lungo termine. Senz'altro saranno necessari futuri RCT che confrontino i diversi agenti biologici fra loro (head to head) e post-marketing reports con informazioni in real life.

Pertanto, sulla base di quanto presente in letteratura e considerata la necessità di gestione di questi medicinali nella normale pratica clinica, si riportano di seguito le linee di indirizzo terapeutico.

- Sono candidabili al trattamento con farmaci biologici tutti i pazienti che abbiano precedentemente fallito o presentino controindicazioni obiettivabili all'utilizzo di farmaci tradizionali (metotrexate, ciclosporina, acitretina, dimetilfumarato).
- Tutti i pazienti candidati a terapia biologica effettuano i seguenti esami di screening: emocromo con formula, funzionalità epatica, funzionalità renale, protidogramma, sierologie per HBV, HCV e HIV, Quantiferon, glicemia ed esame urine completo. [3,4,8]

9. QUALI POSSONO ESSERE DELLE LINEE DI INDIRIZZO DI TERAPIA CONDIVISIBILI?

1) Uso di anti-TNFα, in particolare adalimumab, nei seguenti casi:
   a) pazienti con PASI severo ma non eccessivamente elevato (10-15);

b) psoriasi di recente insorgenza e rapido fallimento di terapie tradizionali;

c) presenza di PsA (artropatia psoriasi) con VAS dolore >5;

d) contemporanea presenza di idrosadenite suppurativa, uveite o malattie infiammatorie croniche intestinali;

e) pazienti psoriasici con componente articolare (dattilite, sinovite, entesite) per la sua elevata efficacia e per il contenimento dei sintomi e la riduzione della progressione di patologia.Il medicinale adalimumab è invece controindicato nei pazienti obesi e nei pazienti con scompenso cardiaco. Inoltre tale molecola è da preferire nei pazienti pediatrici (<18 anni).

2) Uso di anti IL-17 nei seguenti casi:

a) paziente con PASI severo >15;

b) pazienti con psoriasi "calda" con forte componente eritematosa;

c) psoriasi di recente insorgenza e fallimento dopo lungo periodo di CSA o MTX;

d) presenza di PsA (artropatia psoriasi) iniziale con un VAS dolore >3, Quantiferon positivo e relativa controindicazione o intollerabilità a terapia eradicante;

e) pazienti affetti da note comorbilità psoriasiche (dismetabolismo, ipertensione arteriosa, aterosclerosi, obesità, scompenso cardiaco congestizio) per il noto controllo dell'infiammazione sistemica data dall' inibizione della IL-17.

In casi di psoriasi con elevato PASI (stati sub eritrodermici o eritrodermici), si predilige uso dell'anti IL-17 per la rapidità d'azione (in particolare l'anti IL-17 recettoriale) durante l'induzione del trattamento in grado di controllare rapidamente i sintomi ed evitare di ricorrere a un ricovero ospedaliero.
L'utilizzo di anti IL-17 risulta, invece, controindicato in pazienti con malattia cronica intestinale o familiarità per tali patologie.

3) Uso di anti IL-23 nei seguenti casi:

a) in pazienti con psoriasi "fredda", intesa come alta componente ipercheratosica e bassa componente infiammatoria (eritematosa);

b) presenza di PsA (artropatia psoriasi) non importante;

c) presenza di patologia da lunga data e rapido fallimento di terapie tradizionali, Quantiferon positivo e relativa controindicazione o intollerabilità a terapia eradicante;

d) pazienti anziani con scarsa presenza del caregiver;

e) nel paziente giovane in quanto capace di effettuare una disease modification con riduzione delle cellule memoria nella cute e quindi in grado di impattare sulla storia biologica della patologia stessa.

4) Uso di certolizumab pegol nel seguente caso:

a) in donne in età fertile con potenziale pianificazione di una gravidanza.

Si precisa inoltre che nell'ambito della stessa classe terapeutica (Anti-TNFα e anti-IL) e in assenza di particolari esigenze cliniche, va privilegiato il farmaco con il miglior costo a terapia/anno. [1;8;15]

10. QUALI POTREBBERO ESSERE LE PROPOSTE DI OTTIMIZZAZIONE DELLE RISORSE?

1. **NON effettuare la dose di induzione quando si fa lo switch fra anticorpi monoclonali della stessa classe [personal experience e di esperti di terapia con farmaci biologici]**
2. **Biosimilare in prima linea per ridurre la progressione di malattia e di comorbilità [16]**
3. **Riduzione della dose di farmaci per il trattamento della psoriasi a placche appartenenti alle classi degli anti-interleuchina 17 e anti-interleuchina 23 dopo trattamento alla dose standard per almeno 6 mesi, con due steps di riduzione di dose. [Bibliografia riportata per ogni singolamolecola al paragrafo corrispondente]**

La richiesta di dose-reduction per le seguenti molecole:

- **SECUKINUMAB**
- **BRODALUMAB**
- **RISANKIZUMAB**
- **GUSELKUMAB**
- **TILDRAKIZUMAB**
- **IXEKIZUMAB**

SECUKINUMAB

Dosaggio proposto: 300 mg ogni 6 settimane

[Reich K et al. Secukinumab dosing optimization in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from the randomised, open-label OPTIMISE study. Br J Dermatol. 2019. https://do1. org/10.1111/bjd.18143]

Studio randomizzato, open-label, di fase IIIb sulla dose reduction del Secukinumab dove è stato somministrato a 662 pazienti alla dose di 300 mg ogni 6 settimane dopo 24 settimane di trattamento standard (300 mg ogni 4 settimane). Il gruppo a dosaggio standard comprendeva 644 pazienti. La risposta PASI90 è stata mantenuta alla settimana 52 nell'85,7% dei pazienti del gruppo a dosaggio standard contro il 74,9% del gruppo a dosaggio ridotto [OR 1,91, 95% CI 1.44-2.55]. Nessuna delle due strategie differiva in modo marcato per il PASI50 (99,2% nel gruppo a dosaggio ridotto vs. 99,7% nel gruppo a dosaggio standard) e PASI75 (93,5% vs. 97,9%) alla settimana 52.

BRODALUMAB

Dosaggio proposto: 210 mg ogni 3 settimane

[M. Lebwohl et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. N Engl J Med 2015;373:1318-28.]

Sono stati valutati due studi randomizzati di fase III sulla dose reduction del Brodalumab. In entrambi gli studi, dopo 12 settimane di trattamento con Brodalumab 210 mg o 140 mg secondo un normale schema di induzione, i pazienti sono stati randomizzati al dosaggio standard o assegnati ad uno dei sottogruppi di tapering, ricevendo 140 mg di Brodalumab ogni 2, 4 o 8 settimane. Nei pazienti in terapia con Brodalumab 140 mg ogni 2 settimane circa il 44% è stato in grado di mantenere il punteggio sPGA di 0/1 alla settimana 52, rispetto al 62% dei pazienti che hanno utilizzato la dose standard. Nei sottogruppi che hanno ricevuto 140 mg ogni 4e8settimane, li mantenimento della risposta sPGA 0/1 è stato possibile nel b12,3% e nel

5,3% dei pazienti rispettivamente.

GUSELKUMAB

Dosaggio proposto: 100mg ogni 12 settimane

[Knut Schäkel et al. 16-week treatment interval of guselkumab is non-inferior to 8-week dosing for maintaining psoriasis control in super responders: GUIDE study primary result. 31St EADV Congress, Milan 10-12 Sept 2022, Abs n. 3465]

Studio di fase 3b, randomizzato, in doppio cieco, multicentrico, volto ad indagare l'impatto di un intervento tempestivo e di un prolungamento dell'intervallo tra le dosi nei super responders. >850 partecipanti adulti con psoriasi a placche moderata-severa; nella prima parte dello studio, tutti i partecipanti hanno ricevuto Guselkumab alla settimana 0, 4, 12, 20 e 28 come da regime standard. I super-responders (definiti come quelli con un punteggio assoluto PASI di Osia alla 20a che alla 28°settimana) sono poi stati randomizzati. Il gruppo 2a ha ricevuto Guselkumab 100 mg ogni 8 settimane Il gruppo 2b ha ricevuto Guselkumab 100 mg ogni 16 settimane I partecipanti con un punteggio PASI
>0 alle settimane 20 e/o 28 hanno continuato a ricevere Guselkumab 100 mg ogni 8 settimane fino alla settimana 60 (definiti come gruppo di studio 20). Analisi preliminare: degli 880 pazienti arruolati, 822 sono passati nella parte 2 dello studio, di cui 297 (36%) super responders (Sres), randomizzati q8w (148pazienti) e q16w (149 pazienti) e 5252 non-SRes. L'obiettivo primario dello studio (NI del

guselkumab q16w vs q8w) per il mantenimento del disease control nei Sres, con li 92,6% die pazienti nel gruppo q8w ed li 91,9% dei pazienti nel gruppo q8w con PASI <3 alla settimana 68 (P=0.001)

RISANKIZUMAB

Dosaggio proposto: 150 mg ogni 18 settimane

[P. Gisondi et al. Risankizumab as needed administration a good option, for patients with plaque psoriasis? JEADV 2022,36, e661-€740]

Studio interventistico e prospettico: 64 pazienti che hanno ricevuto Risankizumab al bisogno (in caso di PASI autovalutato >1) dopo la dose di induzione autorizzata di 150 mg somministrati alla settimana 0,4 e 16.
72 pazienti con somministrazione label di Risankizumab ovvero, dopo la dose di induzione, 150 mg ogni 12 settimane. Osservata nel gruppo con il trattamento in esame una remissione clinica della psoriasi maggiore delle 12 settimane. Il tempo intercorso tra la 3 e la 4 somministrazione, tra la 4 e la 5, e tra la 5 ela 6 è stato rispettivamente di 31.62‡9.92, 34.05 10.76, 38.68+12.07 settimane.
Essendo stato BIMEKIZUMAB introdotto di recente, non ci sono dati in letteratura a supporto della dose reduction, ma in base alle esperienze real-life e alle caratteristiche dell'anticorpo monoclonale, si potrebbe ragionevolmente auspicare, di poter effettuare la dose-reduction come per le altre anti-IL- 17.

La richiesta di autorizzazione per tutte le molecole proposte prevede il mantenimento del dosaggio standard ed un prolungamento dell'intervallo tra le dosi, con un fattore di allungamento pari a 1,5 (es. intervallo standard 4 settimane; intervallo proposto 6 settimane), nonostante i dati disponibili in letteratura siano eterogenei e gli studi pubblicati abbiano impiegato in alcuni casi modifiche dello schema posologico comprendenti fattori di allungamento diversi.
Tale scelta viene effettuata per questioni di omogeneità della scelta di trattamento off label e si può ricondurre al protocollo dello Studio BeneBio, ongoing, con termine arruolamento che era previsto fino a

luglio 2023 e del quale ad oggi è disponibile solo il protocollo di studio [van der Schoot et al.Dose reduction of the new generation biologics (IL-17 and IL-23 inhibitors) in psoriasis: study protocol for an international, pragmatic, multicenter, randomized, controlled, non-inferiority study- - the BeNeBio study Trials (2021) 22:707; ClinicalTrials.gov NCT04340076. Registered on April 9 2020]. Il suddetto protocollo prevede il dilazionamento delle dosi nel tempo e formale riduzione della dose al 66% (fattore di prolungamento dell'intervallo pari a 1,5).

Bibliografia

1. Gisondi P. et al. Treat-to-Target Approach for the Management of Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Consensus Recommendations. Dermatol Ther 2021;11:235- 52, https://doi.org/10.1007/13555-020-00475-8
2. A. Amstrong et Al: "Comparing Achievement of National Psoriasis Foundation Treatment Targets among Patients with Plaque Psoriasis Treated with Ixekizumab versus Other Biologics in Clinical and Real-World Studies" Dermatol Ther (Heidelb). 2024 Mar 23. Doi :10.1007/s13555-024-01136w. Online ahead of print.
3. F. Prignano et Al. "Tuscan consensus on the diagnosis, treatment and follow-up of moderate- to-severe psoriasis G Ital Dermatol Venerol. 2017 Apr; 152(2):99-108.
4. P. Gisondi et Al ; "Italian adaptation of EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of chronic plaque psoriasis. Ital J Dermatol Venereol 2022 Feb; 157 (Suppl. 1 to N. 1):1-78. Doi 10.23736/S2784-8671.21.07132-2
5. West .J et al. Safety and efficacy of methotrexate ni psoriasis: a meta-analysis of published trials. PLoS One 2016: 11: e0153740).
6. Sbidian E, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a networkmeta-analysis. Cochrane Database
7. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. Arch Dermatol Res. 2011;303(1):1-10. hips://doi.org/10.1007/s00403-10- 080-1.
8. Nast A et Al. EuroGuiDerm gudelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-part 1 Treatment and monitorin recomendations J Eur Accad Dermatol Venereol 2020; 34(11):2461-2498
9. Smith CH et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2020: a rapid update*. British Journal of Dermatology. 2020;183:628 - 637.
10. Reich K et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-tosevere psoriasis: 24-week results from IXORAS, a phase I study British Journal of Dermatology 2017;177:1014- 1023.
11. Reich K et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to- severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active comparator- controlled phase 3trial, Lancer 2019; 394: 576-86.
12. Reich K et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE I and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. Lancet 2017; 390: 276-88.
13. Robinson Aet al. Physician Global Assessment (PGA)and Psoriasis Area and Severity Index (PASI: Why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. JAAD 2012;66:369-75.
14. Blauvelt A et al. "Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to

severepsoriasis: Results from the phase II, double-blinded, placebo- and active comparator-controlled" VOYAGE I trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar; 76(3):405 417.
15. Lebwohl M et al, "Certolizumab pegol for the treatment of chronic plaque psoriasis: Results through 48 weeks of a phase 3, multicenter, randomized, double-blind, etanercept- and placebo- controlled study (CIMPACT)". JAAD 2018;79:266-276
16. Kerdel ,F Don .F The importance of early treatment in psoriasis and management of disease progression. Drugs Dermatol. 2018;17(7):737-42.

Biblio aggiuntiva:

17. Lebwohl M. et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. NEnglJ Med. 2015;373 (14):1318-28.
18. Paul CF. ET al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. J Invest Dermatol. 2003:120:211-6. Reich K et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. Lancet 2019:394:831-39.
19. 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 Ill, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. J Am Acad Dermatol. 2017 Mar; 76(3):418-431.
20. Sungh JA et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis Arthritis & Rheumatology 2016:68(1):1-26.
21. Thaci D et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis; CLEAR, a randomized controlled trial. JAAD 2015;73:400-9.
22. Vena GA, et al. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. Eur J Dermatol. 2010;20(5):593-8.
23. Weinblatt ME et al. Phase III Randomized Study of SB5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatology 2018;7 0:408.
24. Yiu ZZNet al. Risk of Serious Infection ni Patients with Psoriasis Receiving Biologic Therapies: A Prospective Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR) Journal of Investigative Dermatology 2018:138: 534-41.
25. Prignano F et Al: Long-term safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor-alpha biosimilar agents in the treatment of psoriasis: a single center study. J Dermatol Treatment 2022; 33: 1983-83.
26. Prignano F et Al: Anti-tumor necrosis factor agents in psoriasis: addressing key challenges using biosimilars. Expert Opinion on Biological Therapy 2020; 21: 75-80.