

# APREMILAST NEL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI E DELL'ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNA VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA)

## AUTHORS' AFFILIATIONS

**Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Anna Maria Ferriero, Matteo Raponi, Marta Marino,  
Giovanna Elisa Calabrò, Maria Luisa di Pietro**

Istituto di Sanità Pubblica - Sezione Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

**Marco Barbieri**

Centre for Health Economics, Università di York, York, UK

**Stefano Capri**

Scuola di Economia e Management, Università Cattaneo-LIUC, Castellanza (VA)

**Luca Degli Esposti, Valentina Perrone, Diego Sangiorgi, Stefano Buda**

CliCon Srl, Health Economics and Outcomes Research, Ravenna

## SCIENTIFIC ADVISORS

**Gianfranco Ferraccioli, Elisa Gremese**

Reumatologia, UCSC Roma

**Giampiero Girolomoni, Paolo Gisondi**

Dermatologia, AOUI Verona

**Alessandro D'Arpino**

Farmacia Ospedaliera, AO Perugia

## SI RINGRAZIANO LE ASSOCIAZIONI PAZIENTI PER LA PARTECIPAZIONE

**Paola Kruger**

Accademia dei Pazienti Onlus - EUPATI

**Mara Maccarone**

Associazione per la difesa degli psoriasici - ADIPSO

**Silvia Tonolo**

Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus - ANMAR

**Antonella Celano**

Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare - APMAR Onlus



QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 2

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH



# Indice

	<b>INTRODUZIONE</b>	
	<b>INTRODUZIONE</b>	
	<i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti</i> .....	<b>1</b>
<b>1</b>	<b>CAPITOLO 1</b>	
	<b>INQUADRAMENTO ED EPIDEMIOLOGIA DELLA PSORIASI E DELL'ARTRITE PSORIASICA IN ITALIA</b>	
	<i>Anna Maria Ferriero</i> .....	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>CAPITOLO 2</b>	
	<b>ANALISI DEI FARMACI ATTUALMENTE DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI E DELL'ARTRITE PSORIASICA</b>	
	<i>Marta Marino, Giovanna Elisa Calabrò</i> .....	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>CAPITOLO 3</b>	
	<b>APREMILAST, ASPETTI CLINICI (EFFICACIA, SAFETY, TOLLERABILITÀ)</b>	
	<i>Matteo Raponi</i> .....	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>CAPITOLO 4</b>	
	<b>ASPETTI ORGANIZZATIVO-GESTIONALI DELL'UTILIZZO DI APREMILAST NEL CONTESTO TERAPEUTICO ITALIANO</b>	
	<i>Anna Maria Ferriero, Marta Marino</i> .....	<b>61</b>
<b>5</b>	<b>CAPITOLO 5</b>	
	<b>ANALISI DELLA FARMACOUTILIZZAZIONE E CALCOLO DEL CONSUMO DI RISORSE SANITARIE NEI PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI E NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA</b>	
	<i>Luca Degli Esposti, Valentina Perrone, Diego Sangiorgi, Stefano Buda</i> .....	<b>69</b>
<b>6</b>	<b>CAPITOLO 6</b>	
	<b>L'INTRODUZIONE DI APREMILAST PER IL TRATTAMENTO DI PAZIENTI CON PSORIASI E ARTRITE PSORIASICA NEL CONTESTO ITALIANO: ANALISI DI COSTO-UTILITÀ E MODELLI DI IMPATTO SUL BUDGET</b>	
	<i>Marco Barbieri, Stefano Capri</i> .....	<b>79</b>
<b>7</b>	<b>CAPITOLO 7</b>	
	<b>HTA DI APREMILAST: VALUTAZIONE ETICA</b>	
	<i>Maria Luisa Di Pietro</i> .....	<b>104</b>
<b>8</b>	<b>CAPITOLO 8</b>	
	<b>LA PROSPETTIVA DEL PAZIENTE NELLA GESTIONE DELLA PSORIASI E DELL'ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNA SURVEY</b>	
	<i>Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Accademia dei Pazienti Onlus - EUPATI, ADIPSO, ANMAR, APMAR</i> .....	<b>111</b>
<b>9</b>	<b>CAPITOLO 9</b>	
	<b>ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE</b>	
	<i>Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui</i> .....	<b>114</b>



QIIPH - 2017, VOLUME 6, NUMBER 2

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

INDICE

# Introduzione al Report HTA

*Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti*

La psoriasi (Pso) e l'artrite psoriasica (PsA) rappresentano condizioni croniche a genesi multifattoriale, caratterizzate da quadri clinici di complessità estremamente variabile, che possono ridurre significativamente la qualità della vita dei pazienti affetti. Relativamente all'inquadramento epidemiologico, stime recenti indicano che la prevalenza di Pso nella popolazione generale italiana sia pari a 1,81%, mentre sale a 4,3% tra i familiari dei pazienti affetti, suggerendo un possibile coinvolgimento di fattori genetici, in associazione a quelli ambientali, nella genesi della malattia. La prevalenza di PsA, invece, è stimata allo 0,42% nella popolazione generale adulta e arriva a all'8% circa nei pazienti affetti da psoriasi.

Le principali Linee Guida nazionali ed internazionali per la Pso raccomandano trattamenti locali [terapie topiche, fototerapia (UVB, PUVA)], trattamenti sistemici tra cui retinoidi, metotrexato, ciclosporina, acitretina, agenti biologici (anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL-12/IL-23, anti-IL-17) e piccole molecole (PDE4) mentre in PsA, le principali Linee Guida internazionali raccomandano il trattamento con anti-infiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi e DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) tradizionali, farmaci biologici e piccole molecole (PDE4).

Apremilast, inibitore selettivo della PDE4, fosfodiesterasi adenosina ciclica monofosfato (cAMP)-specificamente espressa dalle cellule coinvolte nella regolazione della risposta immunitaria a somministrazione orale, 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) e, da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia, nel trattamento della artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD.

L'obiettivo di questo progetto è stato quello di realizzare uno studio di Health Technology Assessment (HTA) 2.0, utilizzando oltre alle fonti istituzionali e revisioni sistematiche di letteratura, dati di real - life derivabili da una analisi realizzata su un campione di cinque Aziende Sanitarie Locali (ASL), distribuite sul territorio nazionale.

E' stato costituito un gruppo multidisciplinare costituito da reumatologi, dermatologi, economisti, farmacisti ospedalieri, esperti di sanità pubblica, e di outcome research nonché Associazioni pazienti per valutare l'impatto del farmaco.

I principi e i metodi dell'HTA sono già diffusi e applicati in campo internazionale e nazionale e sono stati ormai da alcuni anni recepiti anche nell'ambito della Sanità Pubblica. L'aspetto innovativo dell'approccio di HTA è rappresentato dall'utilizzo di metodi e competenze multidisciplinari e multiprofessionali, come riportato nei principi della Carta di Trento.



# Inquadramento ed epidemiologia della psoriasi e dell'artrite psoriasica in Italia

Anna Maria Ferriero

## PSORIASI

La psoriasi (Pso) è una malattia infiammatoria cronica della cute a genesi multifattoriale, derivante dall'interazione di fattori genetici e ambientali [1-7]. Lo sviluppo della malattia è sostenuto da un processo immunomediato, attraverso il quale i linfociti T attivati rilasciano citochine pro-infiammatorie come Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$ , interferone (IFN)- $\gamma$  e interleuchina (IL)-17, le quali inducono indirettamente la proliferazione dei cheratinociti e innescano una flogosi cutanea, che si estrinseca con eritema e formazione della placca di psoriasi [8].

In questo tipo di processo sono coinvolti sia fattori genetici che ambientali. Tra questi ultimi, un ruolo determinante sembra essere svolto da infezioni, traumi, alcuni farmaci e stress [7]. Il coinvolgimento di fattori genetici, invece, è suggerito da un'incidenza significativamente più alta tra i familiari dei pazienti affetti dalla malattia e da un maggior tasso di concordanza tra i gemelli monozigoti (65-72%) rispetto ai dizigoti (15-30%). Le manifestazioni e la severità della malattia, pertanto, dipendono probabilmente dal profilo genetico del paziente oltre che da fattori ambientali [9].

La patologia, a decorso cronico-recidivante, è infatti altamente variabile per morfologia, distribuzione, gravità e tipo di manifestazioni ed è caratterizzata clinicamente da lesioni eritemato-squamose che coinvolgono la cute e il cuoio capelluto, spesso associate a prurito intenso e talvolta dolore [1-7]; tali manifestazioni cliniche possono causare un significativo deterioramento del benessere fisico, emotivo e psico-sociale dei pazienti e influiscono, pertanto, in modo considerevole sulla loro qualità della vita [2,3,10]. In particolar modo, il coinvolgimento delle unghie e del cuoio capelluto può incidere in maniera rilevante sulla qualità di vita dei pazienti, a causa

dell'impatto emotivo che ne deriva e che si somma alla sintomatologia fisica e funzionale. Ciò è dovuto anche alla difficoltà nel trattare le lesioni psoriasiche localizzate in queste sedi. Il trattamento con le terapie topiche, infatti, è spesso difficoltoso per la scarsa penetrazione delle preparazioni nella lamina ungueale e per la loro limitata gradevolezza cosmetica in caso di applicazione al cuoio capelluto. Inoltre, la compliance e la soddisfazione del paziente nei confronti delle attuali opzioni terapeutiche sono deficitarie a causa dell'efficacia a lungo termine spesso inadeguata [11].

Oltre a ciò, recentemente diversi studi hanno fornito evidenze a supporto dell'associazione della Pso, soprattutto nelle forme più gravi, con diverse condizioni patologiche, come disordini metabolici, obesità, eccesso di mortalità e del suo possibile ruolo come fattore di rischio indipendente per aterosclerosi, infarto del miocardio e ictus [3,6,12].

Esistono diverse forme cliniche di psoriasi, che spesso si sovrappongono. Le più comuni sono: cronica a placche, guttata, pustolosa generalizzata, pustolosa palmo-plantare ed eritrodermica. Oltre all'interessamento cutaneo, inoltre, la psoriasi può coinvolgere l'apparato ungueale; quando, invece, si presenta in associazione a manifestazioni muscolo scheletriche, si configura il quadro di artrite psoriasica.

La forma più comune di malattia è la *psoriasi cronica a placche* o psoriasi volgare, che rappresenta circa l'80-90% dei casi e le cui manifestazioni tipiche sono lesioni cutanee eritemato-squamose ben demarcate, spesso simmetriche, nettamente delimitate. La componente squamosa, che sovrasta la chiazza eritematosa, è costituita da squame di colore bianco argenteo, di dimensioni e spessore estremamente variabili; esse infatti possono essere piccole e fini di tipo pitiriasico o grandi e spesse con aspetto a valva d'ostrica (psoriasi ostracea). Il numero delle lesioni può variare

da pochi a numerosi elementi che, confluendo, coinvolgono tutta la superficie cutanea (psoriasi generalizzata), mentre le dimensioni delle lesioni variano da pochi millimetri a numerosi centimetri. La distribuzione è simmetrica e le sedi elettive includono i gomiti e le ginocchia, la regione lombo-sacrale, il cuoio capelluto e le unghie [1,4,7]. Il coinvolgimento ungueale, in particolar modo, correla con una più elevata durata di malattia, maggiore severità e maggior frequenza di artrite psoriasica e in oltre un terzo dei pazienti si osservano alterazioni distrofiche [13].

La psoriasi cronica a placche, tuttavia, presenta diverse varianti cliniche tra i singoli pazienti, sia per quanto riguarda la forma delle lesioni (anulare, serpiginosa, geografica) che per l'estensione delle stesse e la risposta al trattamento [4].

In circa il 20% dei pazienti, inoltre, è rilevabile il cosiddetto fenomeno di Koebner, che consiste nella comparsa di una tipica lesione psoriasica in un'area cutanea sottoposta a trauma, come una cicatrice chirurgica, un tatuaggio o altro [1,4]. Questa risposta può essere innescata da qualsiasi tipo di trauma cutaneo come escoriazioni, ustioni, dermatiti da contatto, irritazioni chimiche, infezioni e fotosensibilità [4].

La *psoriasi guttata* si manifesta solitamente con un'insorgenza acuta, nell'arco di 7-15 giorni, di papule eritemato-squamose circolari, che si localizzano preferenzialmente al tronco e alle estremità prossimali. Questa forma clinica di psoriasi si manifesta spesso in bambini e giovani adulti con anamnesi familiare positiva di Pso a placche, e si stima che fino all'80% dei casi siano preceduti da infezioni delle vie aeree superiori dovute a streptococco  $\beta$ -emolitico di gruppo A [1,4]. La psoriasi guttata è solitamente autolimitantesi, sebbene una percentuale significativa di individui affetti possa sviluppare una forma cronica [4].

La psoriasi a placche e quella guttata sembrano essere condizioni geneticamente simili poiché in entrambi i casi esiste una forte associazione con l'HLA, soprattutto con l'allele Cw6 [4].

La *psoriasi pustolosa palmo-plantare*, forma localizzata della psoriasi pustolosa, è una condizione relativamente rara, con una prevalenza dello 0,01-0,05%; è caratterizzata da ipercheratosi e gruppi di pustole sterili e dolorose sulla superficie volare di mani e piedi, soprattutto sulle eminenze tenar e ipotenar dei palmi e attorno ai talloni. Questa condizione è

spesso resistente alla terapia e porta a notevole disabilità [4].

L'altra varietà clinica della psoriasi pustolosa è la *psoriasi pustolosa generalizzata*, che rappresenta una forma grave di psoriasi, con comparsa di numerose pustole superficiali che confluiscono alla periferia delle chiazze; le lesioni insorgono a poussées subentranti per giorni o settimane e interessano tutta la superficie corporea. Possono inoltre essere presenti eritrodermia, onicopatia e onicolisi, e lingua fissurata o a carta geografica. Spesso sono presenti anche sintomi sistemici come febbre elevata, mialgie, poliartralgie e compromissione dello stato generale [1,4]. In alcuni casi, la grande quantità di pus delle lesioni confluenti può portare a disordini nei meccanismi protettivi della pelle e, se non trattata, questa condizione può evolvere in sepsi, ipotermia ed eventualmente morte [4].

Per quanto riguarda l'epidemiologia della psoriasi nel nostro paese, dati recenti derivano da una survey population-based - Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) - condotta in Nord America ed Europa su un campione di 3.246 pazienti e 781 medici. Il dato relativo all'Italia, su un campione di 400 soggetti, riferisce una prevalenza di malattia dell'1,81% nella popolazione generale e del 4,3% tra i familiari dei pazienti affetti [14].

Stime precedenti avevano riportato una prevalenza nella popolazione generale italiana pari a circa il 3% [2,15]. La prevalenza della psoriasi, inoltre, come riportato da Saraceno e colleghi, presenta notevole variabilità regionale, oscillando dallo 0,8% della Sardegna al 4,5% di Abruzzo, Lazio e Molise (Tabella 1) [2].

In riferimento all'incidenza della Pso nella popolazione adulta italiana, un dato recente deriva da uno studio che ha analizzato i casi di nuova diagnosi di malattia dal 2001 al 2005, registrati dai medici di medicina generale che alimentano il database di Health Search. Nell'intervallo di tempo considerato, l'incidenza della malattia ha mostrato un lieve decremento, passando da 3,21/1.000 del 2001 a 2,30/1.000 del 2005. L'incidenza è risultata più alta negli uomini rispetto alle donne durante l'intero periodo considerato (Figura 1) [3].

## ARTRITE PSORIASICA

Dei pazienti con Pso, fino al 30% circa sviluppa artrite psoriasica (PsA), un'artrite

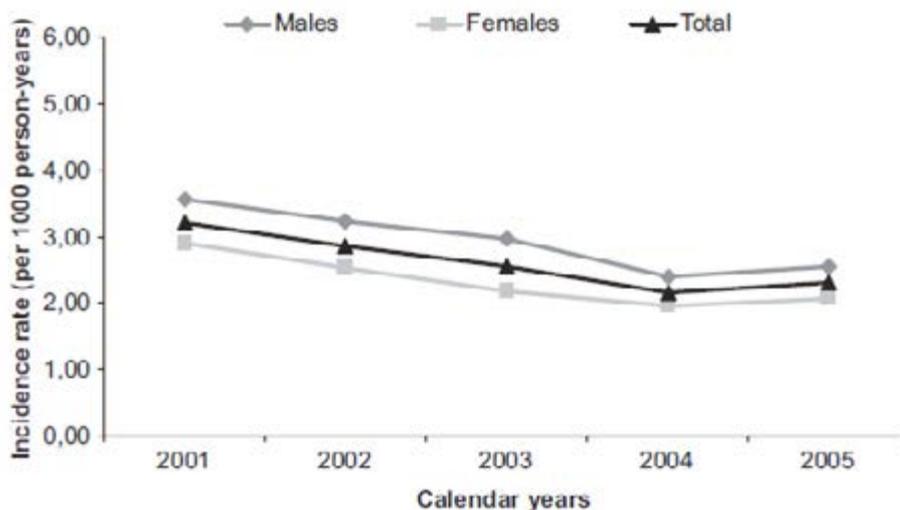
TABELLA 1

PREVALENZA DI PSORIASI NELLE REGIONI ITALIANE		
REGIONE	PREVALENZA (%)	NUMERO DI SOGGETTI CON PSORIASI
Abruzzo, Lazio, Molise	4,5	254.956
Emilia Romagna	4,0	139.408
Campania	3,7	168.386
Marche, Toscana, Umbria	3,4	170.559
Friuli Venezia Giulia, Trentino Alto Adige, Veneto	2,8	156.709
Sicilia	2,6	99.154
Lombardia	2,4	187.140
Valle d'Aosta, Liguria, Piemonte	2,3	115.158
Puglia, Basilicata, Calabria	1,6	87.132
Sardegna	0,8	11.517
Totale in Italia	2,9	1.390.119

Modificata da: [2]

FIGURA 1

INCIDENZA DI PSORIASI NELLA POPOLAZIONE ADULTA ITALIANA



Tratta da: [3]

infiammatoria cronica, solitamente negativa per il fattore reumatoide, che coinvolge il tessuto sinoviale, le inserzioni tendinee e legamentose e la cute; le articolazioni colpite presentano dolore, gonfiore e limitazione funzionale [12,16,17]. Nella maggior parte dei casi, le manifestazioni cutanee precedono quelle articolari, che possono presentarsi fino a 10 anni dopo l'insorgenza della Pso [17]. La PsA si manifesta solitamente tra i 30 e i 50 anni, ma può presentarsi anche nell'infanzia, così come in soggetti più anziani, senza particolare

predominanza nel genere maschile o femminile, con l'eccezione della forma spondilitica che interessa maggiormente gli uomini [16].

La malattia si può presentare in modo molto eterogeneo e può interessare le articolazioni periferiche (grandi e piccole articolazioni), le entesi, le articolazioni sacroiliache e il rachide [18]. Pertanto, il decorso e la gravità della malattia possono essere molto variabili, passando da forme lievi o moderate, non distruttive, a forme di artropatia erosiva grave e debilitante [12].

TABELLA 2

CRITERI CASPAR E SCORE ATTRIBUTO AD OGNI CONDIZIONE CLINICA	
CONDIZIONI CLINICHE	SCORE
Psoriasi in atto*, anamnesi personale** o familiare di psoriasi***.	2
Presenza di tipica distrofia psoriasica ungueale, caratterizzata da onicolisi, <i>pitting</i> e ipercheratosi.	1
Negatività al reumatest, eseguito con qualsiasi metodica eccetto il Latex test.	1
Contemporanea presenza di dattilite, definita come tumefazione di un intero dito o storia di dattilite, diagnosticata da un reumatologo.	1
Evidenza radiografica (su Rx standard di mani e/o piedi) di una formazione iuxta-articolare periostale di nuovo osso, evidenziabile come ossificazione mal definita in prossimità dei margini articolari (escludendo la formazione di osteofiti).	1

\* Malattia della cute o del cuoio capelluto presente al momento della valutazione da parte del dermatologo o del reumatologo.

\*\*La storia personale di una pregressa psoriasi può essere riferita dal paziente o da un professionista

\*\*\* La storia familiare può risalire alla prima o alla seconda generazione

Modificata da: [19]

La diagnosi di PsA è fondamentalmente clinica, in quanto non esistono test patognomonic sierologici o di imaging o di altro genere; nel corso degli anni, pertanto, sono stati proposti diversi criteri classificativi tra cui il primo è stato quello di Moll e Wright del 1973 [19].

Questa classificazione distingueva cinque forme cliniche:

1. pattern clinico con prevalente interessamento delle articolazioni interfalangee distali (IFD) delle mani e con frequente associazione con l'onicopatia psoriasica;
2. artrite mutilante: è una forma molto rara particolarmente aggressiva;
3. forma oligoarticolare: caratterizzata dall'interessamento asimmetrico di un numero pari o inferiore a cinque articolazioni;
4. spondilite: caratterizzata dall'impegno della colonna vertebrale e/o delle articolazioni sacroiliache, si associa frequentemente alla positività dell'HLA B27;
5. poliartrite simil-reumatoide: si caratterizza per l'interessamento di almeno 5 articolazioni (piccole e grandi articolazioni) con distribuzione simmetrica; questa forma può talvolta presentare positività del fattore reumatoide, complicandone la distinzione con l'artrite reumatoide (AR) [17,18].

A questa si sono affiancate nel tempo altre classificazioni, delle quali risulta difficile stabilire quale sia la migliore per definire con esattezza la PsA. All'inizio degli anni 2000, pertanto, è stato creato un gruppo di studio internazionale denominato CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis) con l'obiettivo di creare, partendo da una rigorosa metodologia di analisi delle classificazioni esistenti, criteri classificativi che presentassero la miglior performance diagnostica. I criteri elaborati consentono di identificare i pazienti affetti dalla patologia con elevata specificità e sensibilità [19].

Per fare diagnosi di PsA, secondo tali criteri, il paziente deve presentare obbligatoriamente:

- una malattia infiammatoria articolare in atto (articolazioni, colonna o entesi), oppure
- dati anamnestici certi di infiammazione articolare [19].

In aggiunta a ciò, inoltre, è necessario il raggiungimento di un punteggio pari almeno a 3 relativamente ai parametri descritti in Tabella 2 [19].

Nella fase di inquadramento diagnostico della malattia, inoltre, è importante la diagnosi differenziale con AR; a tal fine sono diverse le caratteristiche cliniche che orientano verso la PsA.

Innanzitutto la frequenza di manifestazione per genere: mentre l'AR è più frequente nelle donne, la PsA si manifesta con la stessa frequenza in maschi e femmine. Un'altra differenza importante è rappresentata dal coinvolgimento

delle articolazioni, in quanto la PsA ha una distribuzione articolare prevalentemente asimmetrica, mentre l'AR tende a coinvolgere le articolazioni in modo speculare [17].

La PsA si caratterizza anche per la concomitante presenza di entesite, consistente nell'infiammazione dell'entesi, ossia del sito di inserzione dei legamenti, dei tendini e della capsula articolare all'osso; l'entesite potrebbe rappresentare la manifestazione infiammatoria iniziale e prevalente della PsA e potrebbe avere un ruolo centrale nella patogenesi della malattia. Essa si presenta nei pazienti con PsA con una frequenza che varia tra il 25% e l'80% circa [20] e, pur potendo interessare tutti i distretti corporei, si localizza più spesso a livello degli arti inferiori rispetto ai superiori [21]. L'entesite, inoltre, può essere asintomatica così come può causare dolore di varia intensità; quando si localizza in sedi come la fascia plantare e il tendine di Achille, frequentemente colpite, può essere grave e determinare disabilità. Si tratta di una manifestazione spesso difficile da trattare e la risposta alla terapia può essere lenta [21].

Anche altre manifestazioni aiutano a distinguere la PsA dall'AR. Nella PsA infatti non vi sono noduli reumatoidi e il fattore reumatoide, riscontrabile in circa l'80% dei pazienti con AR, può essere rintracciato solo nel 13% dei soggetti affetti da PsA (generalmente nei pazienti con la forma poliarticolare simmetrica). Nella PsA, inoltre, sono molto comuni le lesioni ungueali, che si manifestano in circa il 40-45% dei pazienti affetti da psoriasi non complicata da PsA, mentre in soggetti con PsA questa quota passa a circa l'87%. L'interessamento ungueale è particolarmente comune nei pazienti con artrite delle articolazioni interfalangee distali [17,22]. Un'altra caratteristica clinica tipica di PsA è la dattilite, o dito "a salsicciotto", data dalla combinazione di infiammazione dei tendini e dei legamenti più sinovite (tenosinovite), e coinvolge tutto il dito [17,22]. La dattilite, che può colpire più dita simultaneamente, incide sulla funzionalità della mano in quanto porta a una limitata flessione del dito ed è considerato un indice di severità di malattia nella PsA [21]. La dattilite, inoltre, è associata a un maggior grado di danno radiologico rispetto alle dita non affette [22].

Anche dal punto di vista radiologico, la PsA si presenta con aspetti molto eterogenei. I segni radiografici caratteristici della malattia includono, infatti, la riduzione dello spazio articolare, l'erosione delle articolazioni, ma anche l'apposizione di osso di nuova formazione, l'osteolisi deformante con il caratteristico segno della "penna nel calamaio", l'acro-osteolisi, l'anchilosi, gli speroni ossei, l'entesopatia ossificante. La presenza di erosioni distali interfalangee è un segno radiologico specifico e sensibile per la diagnosi di PsA [22].

Di grande rilevanza clinica, inoltre, sono anche le manifestazioni extra-articolari della PsA, tra cui l'uveite, che si riscontra in una percentuale variabile di pazienti (7-25%), soprattutto in associazione con la forma spondilite. Si tratta in genere di uveite anteriore acuta e unilaterale, con sintomi come dolore, arrossamento dell'occhio, aumento della lacrimazione e visione indistinta. Gli attacchi si risolvono con il trattamento e le recidive sono frequenti. Altre manifestazioni oculari sono rappresentate da congiuntivite, blefarite, sclerite, irite [23]. È comune, inoltre, anche se non sempre clinicamente manifesto, un interessamento intestinale simile alle malattie croniche infiammatorie intestinali [16].

Relativamente all'inquadramento epidemiologico, la prevalenza di PsA nel nostro paese è stimata allo 0,42% nella popolazione generale adulta [24]; nei pazienti affetti da Pso, invece, la prevalenza sale ed è compresa tra 7,7% [25] e 8,02% [3].

In conclusione, Pso e PsA rappresentano condizioni croniche, a genesi multifattoriale, caratterizzate da quadri clinici di complessità estremamente variabile, che possono ridurre significativamente la qualità della vita dei pazienti affetti. Relativamente all'inquadramento epidemiologico, stime recenti indicano che la prevalenza di Pso nella popolazione generale italiana sia pari a 1,81%, mentre sale a 4,3% tra i familiari dei pazienti affetti, suggerendo un possibile coinvolgimento di fattori genetici, in associazione a quelli ambientali, nella genesi della malattia. La prevalenza di PsA, invece, è stimata allo 0,42% nella popolazione generale adulta e arriva all'8% circa nei pazienti affetti da Pso.

## Bibliografia

- [1] Amerio PL, Bernengo MG, Calvieri S, Chimenti S, Pippione M. *Dermatologia e Venereologia*. Edizioni Minerva Medica. Torino 2005.
- [2] Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *JEADV* 2008, 22, 324-329.
- [3] Vena GA, Altomare G, Ayala F 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 Sep-Oct;20(5):593-8.
- [4] Campalani E, Barker JNWN. The Clinical Genetics of Psoriasis. *Current Genomics*, 2005, 6, 51-60.
- [5] Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T. Psoriasis Is Common, Carries a Substantial Burden Even When Not Extensive, and Is Associated with Widespread Treatment Dissatisfaction. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 2004 Mar;9(2):136-9.
- [6] Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: Results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Feb;60(2):218-24.
- [7] Nestle FO, Kaplan DH, Jonathan Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009 Jul 30;361(5):496-509.
- [8] Greco Antonella. Psoriasi: attualità sull'evoluzione terapeutica e dei sistemi iniettivi. *Professione* 2007. Disponibile online al link: [http://www.progettoasco.it/riviste/rivista\\_simg/2007/04\\_2007/5.pdf](http://www.progettoasco.it/riviste/rivista_simg/2007/04_2007/5.pdf) (Ultimo accesso: 29.07.2015)
- [9] Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol*. 2015 Apr;64(2):313-23.
- [10] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM; Identification and Management of Psoriasis and Associated Comorbidity (IMPACT) project team. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013 Feb;133(2):377-85.
- [11] Rich P, Gooderham M, Bachelez H et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jan;74(1):134-42.
- [12] Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in Patients with Psoriasis. *Am J Med*. 2009 Dec;122(12):1150.e1-9.
- [13] Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. 2010 Sep;163(3):580-5.
- [14] Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014 May;70(5):871-81.e1-30.
- [15] Naldi L, Colombo P, Placchesi EB et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PraKtis study: self-reported diagnoses of selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology* 2004, 208:38-42.
- [16] Huynh D, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 Jan;54(1):20-8.
- [17] Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl II):ii14-ii17.
- [18] Rosati M, Riente L, Nesti C, Rosetti C, Frigelli S, Delle Sedie A. Valutazione clinico-radiografica del coinvolgimento della mano e del polso su di una popolazione di pazienti affetti da artropatia psoriasica. *Riv Chir Mano - Vol. 38 (3)* 2001.
- [19] Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006 Aug;54(8):2665-73.
- [20] Orbai AM, Weitz J, Siegel EL et al. Systematic Review of Treatment Effectiveness and Outcome Measures for Enthesitis in Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2290-4.
- [21] Sakkas LI, Alexiou I, Simopoulou T, Vlychou M. Enthesitis in psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Dec;43(3):325-34.
- [22] Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2008 May;58(5):851-64.
- [23] Au S, Yaniv S, Gottlieb AB. Psoriatic Eye Manifestations. *Psoriatic Forum*. 2011; 17 (3): 169-179.
- [24] De Angelis R, Salaffi F, Grassi W, on behalf of the MArche Pain Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 2007;36:14-21.
- [25] Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalised for psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2005 Jul-Aug;15(4):279-83.



# Analisi dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica

*Marta Marino, Giovanna Elisa Calabrò*

## PSORIASI

La psoriasi (Pso) a placche è generalmente il tipo cui si riferiscono pazienti e professionisti sanitari con il termine "psoriasi" ed è la tipologia cui si riferirà la trattazione che segue in merito alla terapia farmacologica, sia a motivo della relativa bassa frequenza delle altre varianti, sia per la scarsità di evidenze reperibili a riguardo.

Si sta recentemente affermando il concetto di psoriasi intesa come malattia sistemica e non come patologia a esclusivo interessamento cutaneo [1] in quanto è noto come tale patologia si possa associare a diverse comorbidità, tra cui, oltre all'artropatia, malattie metaboliche, disturbi psicologici, malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie oculari e un aumentato rischio di malattie cardiovascolari [2-4].

### Gli indici di gravità e l'approccio alla terapia

L'approccio alla terapia è, in larga misura, determinato dall'estensione e gravità della malattia.

La Linee Guida del National Institute for Health and Clinical Excellence inglese [5] definiscono, le modalità di utilizzo delle terapie disponibili per il trattamento della psoriasi.

In generale, le persone la cui malattia è localizzata in misura <3% della superficie corporea possono essere gestite solamente con terapie topiche, quali corticosteroidi, analoghi della vitamina D, ditranolo e preparazioni a base di catrame. Nei soggetti con manifestazioni più estese (definiti pazienti moderati o gravi), in cui la terapia topica sarebbe impraticabile o inefficace, o associate ad artrite psoriasica, si tende ad utilizzare la fototerapia, luce UVB a banda larga o stretta con o senza applicazione di terapie topiche (ditranolo o

catrame), psoraleni più luce UVA [PUVA], e terapie sistemiche orali non biologiche come la ciclosporina, metotrexato e acitretina. Nei pazienti in cui queste ultime terapie falliscano o non possano essere utilizzate per intolleranza o controindicazione, sono indicati i farmaci biotecnologici, come gli antagonisti del TNF- $\alpha$  adalimumab, etanercept e infliximab, anticorpi monoclonali anti IL-12-23 ustekinumab, anticorpi monoclonali anti IL-17 secukinumab.

Ci sono ovviamente eccezioni a questa semplificazione, quali ad esempio una malattia resistente al trattamento seppur localizzata o che abbia un significativo impatto sul benessere psico-fisico e sociale del paziente, tale da richiedere un rapido passaggio all'utilizzo di una terapia sistemica orale o di un farmaco biotecnologico, oppure una patologia particolarmente estesa per la quale si ha indicazione ad una terapia localizzata alle lesioni più evidenti o invalidanti [5]. Appare dunque evidente, visto quanto esposto finora, come sia difficile ed allo stesso tempo importante definire esattamente degli indici clinici di gravità per tale patologia.

Per quanto concerne l'interessamento cutaneo, la misura più frequentemente adottata è lo Psoriasis Area and Severity Index (PASI), un indice numerico che valuta la severità attraverso l'estensione e altri segni clinici, ma non include nella valutazione la eventuale differente distribuzione delle lesioni, la presenza di un sintomo potenzialmente invalidante come il prurito, non permette di distinguere differenti sottotipi clinici della malattia e riflette un giudizio sostanzialmente soggettivo (Figura 1) [6].

Sembrando dunque necessario esprimere l'indice di gravità anche in base all'impatto sulla qualità della vita del paziente, è stato elaborato un criterio che combina il punteggio

FIGURA 1

## CALCOLO DEL PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX (PASI)

	Eritema (0-4)*	Spessore (0-4)*	Desquamazione (0-4)*	Subtotale 1	Subtotale 2	Area interessata (1-6)**	Subtotale 3
testa	+	+	+	x 0.1	x	=	
arti superiori	+	+	+	x 0.2	x	=	
tronco	+	+	+	x 0.3	x	=	
arti inferiori	+	+	+	x 0.4	x	=	
<b>TOTALE</b>							

*0 = nessuna manifestazione clinica	**1 = <10%
*1 = lieve	**2 = 10-29%
*2 = moderata	**3 = 30-49%
*3 = marcata	**4 = 50-69%
*4 = molto marcata	**5 = 70-89%
	**6 = 90-100%

Fonte: modificata da Regione Campania. DECRETO n. 26 del 14.03.2012. e da Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Linea Guida 25 - Il trattamento della Psoriasi. Maggio 2013 [8]

PASI con l'estensione delle lesioni espressa per mezzo dell'indice Body Surface Area (BSA) e con il livello di disagio psicologico e sociale dovuto alla presenza della malattia, determinato attraverso la scala Dermatology Life Quality Index (DLQI). La psoriasi, con l'utilizzo dei 3 indici combinati nella cosiddetta "regola del 10" come è riportato in letteratura, è definita

- lieve: se i tre parametri (BSA, PASI e DLQI) risultano tutti inferiori a 10;
- severa (moderata-grave): se BSA >10% e/o PASI >10 e/o DLQI >10.

E' possibile comunque una ulteriore distinzione fra psoriasi moderata (BSA 10-25% e/o PASI 10-20 e/o DLQI ≥10) e psoriasi grave (BSA >25% e/o PASI >20 e/o psoriasi instabile e rapidamente progressiva). Inoltre, specifiche situazioni cliniche possono determinare un aggravamento del grado di psoriasi indipendentemente dal valore PASI. Infatti, il coinvolgimento di aree visibili (come volto e mani) o della regione genitale qualifica di fatto una psoriasi come moderata o severa [7]. Infine, è da considerarsi comunque severa la psoriasi associata a un quadro infiammatorio extracutaneo ad essa correlato (artropatia, malattie infiammatorie croniche intestinali, uveite) [8].

Inoltre, la determina AIFA del 25 Maggio

2016 e pubblicata il 9 Giugno 2016, riferita alla Classificazione del medicinale per uso umano «Cosentyx», ha definito ulteriori elementi. In particolare la psoriasi a placche di grado da moderato a severo viene definita come: PASI > 10 o BSA > 10% oppure BSA < 10% o PASI < 10 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali) [9].

È possibile, per grandi linee, delineare un approccio terapeutico diverso al variare della severità della patologia (Tabella 1).

Dalla consultazione delle Linee Guida Nazionali ed Internazionali e della letteratura scientifica emerge un quadro esaustivo dei trattamenti disponibili per la Psoriasi.

## LA TERAPIA TOPICA

Le Linee Guida dell'American Academy of Dermatology dedicano una sezione al trattamento con prodotti ad uso topico [10].

L'80% circa dei pazienti affetti da psoriasi presenta una forma che può trarre giovamento da tali trattamenti, anche utilizzati in casi di severità maggiore in aggiunta ai trattamenti fototerapici e/o sistemici. L'esclusiva terapia topica è solitamente limitata alle forme lievi di malattia.

La scelta del "veicolo" del principio attivo,

TABELLA 1

VALUTAZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA PSORIASI ED APPROCCIO TERAPEUTICO		
VALORE PASI, BSA, DLQI	GRAVITÀ DELLA PSORIASI	APPROCCIO TERAPEUTICO
< 10	Lieve	Topici (analoghi Vit. D, steroidi etc.)
> 10	Moderata/Grave	Sistemica tradizionale (ciclosporina A, metotrexato, fototerapia)
> 10 con controindicazioni o mancata risposta ai farmaci sistemici tradizionali	Moderata/Grave	Farmaci biologici (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab)

\* Anche in caso di PsA.

PASI: Psoriasis Area Severity Index; BSA: Body Surface Area; DLQI: Dermatology Life Quality Index.

TABELLA 2

RACCOMANDAZIONI PER L'UTILIZZO DI CORTICOSTEROIDI AD USO TOPICO

- Indication: Plaque-type psoriasis
- Dosing:
  - Can be used as monotherapy 1-2 times daily
  - Can be combined with other topical agents, UV light, and systemic agents
- Potency of topical steroids
  - Stoughton-Cornell classification system divides steroids into 7 classes.
- Duration of dosing:
  - Class I steroids: available data for 2-4 weeks of treatment
  - Less potent agents: optimal end point unknown
  - Gradual reduction in usage recommended following clinical response; while optimal end point is unknown, unsupervised continuous use is not recommended.
  - For clobetasol and halobetasol, maximal weekly use should be 50 g or less
- Short-term results:
  - Highly potent agents have greater efficacy than less potent agents.
  - Vehicle, usage area, patient preference, patient age, and cost after efficacy
  - See Table 1 for efficacy rates.
- Long-term results:
  - True efficacy and risks associated with long-term use are unknown as most clinical trials are of short duration.
  - Tachyphylaxis, while not demonstrated in clinical trials, may affect the long-term results achieved in a given patient.
  - Combination with other topicals and variations in dosing schedules may lessen risk of long-term side effects.
- Toxicities:
  - Local—skin atrophy, telangiectasia, striae, purpura, contact dermatitis, rosacea
  - Systemic—hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression may occur with use of medium- and high-potency topical steroids. This will be lessened by intermittent or localized use. Unilateral or bilateral avascular necrosis of the femoral head rarely occurs. Increased intraocular pressure, glaucoma, and cataracts have been reported with use around the eye.
  - Risks increase when used with excessive frequency or duration.
  - It is unknown if there is an increased risk of infection with long-term use.
- Baseline monitoring: None
- Ongoing monitoring:
  - Assessment of growth in children using topical corticosteroids for long term
  - Regular skin checks for all patients receiving long-term therapy to assess for atrophy
- Pregnancy: Category C
- Nursing: Unknown safety
- Pediatric use: Because of the increased skin surface/body mass ratio, the risks to infants and children may be higher for systemic effects secondary to enhanced absorption. Growth retardation is also a potential concern.

Fonte: Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. J Am Acad Dermatol. 2009 Apr;60(4):643-59.

olio, crema, gel, schiuma, spray e altri, può modificare l'utilizzo del prodotto e la sua efficacia e va adeguato alle esigenze del paziente.

I corticosteroidi

I corticosteroidi (Tabella 2, Tabella 3) (con principi attivi più o meno potenti, tra i quali, a titolo di esempio, l'idrocortisone ed il clobetasolo propionato) agiscono con

TABELLA 3

## EFFICACIA DI CORTICOSTEROIDI AD USO TOPICO DI CLASSI DIFFERENTI NEL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI

Class of topical steroid (1-7)	Range of efficacy rates	References
1 (superpotent)	58%-92%	Bernhard et al <sup>13</sup> (1991) Lebwohl et al <sup>14</sup> (2002) Gottlieb, Ford, and Spellman <sup>15</sup> (2003) Olsen et al <sup>16</sup> (1991)
2 (potent)	68%-74%	Savin <sup>17</sup> (1978) Lepaw <sup>18</sup> (1978)
3, 4 (midstrength and upper midstrength)	68%-72%	Olsen <sup>19</sup> (1996) Franz et al <sup>20</sup> (1999) Stein et al <sup>21</sup> (2001)
5, 6, 7* (least potent, midstrength, and lower midstrength)	41%-83%	Sears, Bailer, and Yeadon <sup>22</sup> (1997) Pauporte et al <sup>23</sup> (2004)

\*Because of a lack of data for all 7 classes of topical steroids, in this table we have chosen to group the classes as shown above. Note that all but one of these trials were no longer than 4 weeks in duration.

Fonte: Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Apr;60(4):643-59.

meccanismo antinfiammatorio, antiproliferativo, immunosoppressivo e vasocostrittivo sulla componente infiammatoria della Pso e, inoltre, sembrano inibire la divisione cellulare, ma devono essere utilizzati solo per brevi periodi per evitare l'insorgere di effetti collaterali.

È raccomandata una graduale riduzione nella frequenza di uso, allorchè si sia raggiunto l'outcome clinico.

Dal lavoro di revisione di Menter e colleghi emerge come il tasso di efficacia delle differenti classi di corticosteroidi (da 1 a 7 a seconda della potenza) vari da un valore di 41% fino a 92%, tenendo conto dell'end point primario che ciascuno studio valutato abbia utilizzato. Un limite significativo alla valutazione dell'efficacia di tali trattamenti risiede nella durata del trattamento stesso, che non consente spesso una valutazione dei rischi a lungo termine.

Gli effetti collaterali sono più frequentemente cutanei che sistemici e si manifestano in aree più sensibili agli steroidi, quali il viso e le pieghe cutanee (inguinali, retroauricolari etc.), e consistono principalmente in atrofia della cute,

telengectasia, strie cutanee, acne, follicoliti e porpora. Tali farmaci possono inoltre esacerbare dermatosi preesistenti quali rosacea, dermatiti periorali e altre, o dare un effetto rebound alla sospensione di un trattamento discontinuo. Tra gli effetti collaterali sistemici, più frequenti con cortisonici di potenza maggiore utilizzati su superfici estese e per periodi prolungati ma comunque poco comuni, si segnalano la Sindrome di Cushing, l'osteonecrosi della testa del femore, cataratta, glaucoma, inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene [10].

Farmaci analoghi della Vitamina D<sub>3</sub>

Gli analoghi della vitamina D<sub>3</sub> agiscono probabilmente inibendo la proliferazione dei cheratinociti e favorendo la loro differenziazione. A questo gruppo appartengono il Calcipotriolo (o Calcipotriene), il Tacalcitolo, il Calcitriolo.

Il calcitriolo, metabolita attivo della vitamina D<sub>3</sub>, è maggiormente tollerato nelle zone più sensibili quali il viso, l'area retroauricolare, ascellare, inguinale e sottomammaria. In un recente studio, Lebwohl e colleghi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza del trattamento con calcitriolo unguento 3 µg/g per 52 settimane, evidenziando che il 47,1% dei pazienti alla settimana 52 ha mostrato un'attività di malattia residua nulla o minima (valutata con la scala global severity score, GSS) ed il punteggio BSA è diminuito dal 16,1%, registrato al basale, a 10,75% al termine dello studio. Sono stati osservati 130 eventi avversi, più frequentemente di natura dermatologica (prurito 3,1%; follicolite 3,1%; dermatite da contatto irritativa 1,5%; reazione allergica 1,2%) [11].

Studi documentano un miglioramento pari a circa il 75% (in termini di spessore di placca, eritema e scaling) in pazienti trattati con Calcipotriolo versus pazienti trattati con veicolo topico, per psoriasi a placche che coinvolgeva dal 5% al 20% della superficie corporea [12].

Mason e colleghi ne sottolineano l'efficacia simile ai corticosteroidi topici, quando il calcipotriolo è utilizzato per un periodo di almeno 8 settimane, efficacia che aumenta se utilizzato in associazione a UV e se applicato due volte al giorno invece che una. L'efficacia risulta anche superiore al tacalcitolo, ditranolo e catrame [13]. L'efficacia è inoltre sottolineata in trial clinici [14] e più recenti revisioni sistematiche di letteratura [15].

Prignano e colleghi inoltre, in 90 pazienti

affetti da psoriasi con un coinvolgimento della superficie corporea >20%, sottoposti a cicli di fototerapia con UVB a banda stretta (NB-UVB) fino a remissione, ha valutato l'applicazione di 3 differenti prodotti topici nei periodi di sospensione degli altri trattamenti (tacalcitolo unguento o emulsione, calcipotriolo crema o soluzione, formulazione emolliente galenica composta da 30% olio di mandorle dolci e 70% di vaselina). Il tempo medio trascorso tra la comparsa della prima ricaduta e la necessità di un ulteriore trattamento NB-UVB è risultato rispettivamente di 25 giorni, 16 giorni e 11 giorni, con una differenza significativa a favore del tacalcitolo ( $p < 0,0001$ ). Non sono stati segnalati eventi avversi sistemici o locali [16]. Questi ultimi possono essere solitamente rappresentati da bruciore, prurito, edema, desquamazione, secchezza cutanea o eritema. Tra gli effetti sistemici sono possibili ipercalcemia, soppressione dell'attività delle paratiroidi [10].

#### Associazioni degli analoghi della Vit. D<sub>3</sub> con i Cortisonici

Il calcipotriolo-betametasone dipropionato è una combinazione tra calcipotriolo 50 µg/g e betametasone

dipropionato 0,5 mg/g, sviluppata per il conosciuto effetto sinergico che i due farmaci svolgono, consentendo di agire su due meccanismi cardine della psoriasi [17]. Le Linee Guida del Ministero della Salute pubblicate nel 2013 evidenziano in sintesi come i derivati della vitamina D e i corticosteroidi siano risultati i trattamenti topici più efficaci per la psoriasi a placche. Non si sono registrate differenze significative tra i due trattamenti e la loro associazione è superiore al trattamento singolo in termini di efficacia [8]. Indicazioni terapeutiche, posologia ed efficacia sono indicati in Tabella 4 [10].

#### Retinoidi

Il tazarotene (Tabella 5) agisce normalizzando l'anormale differenziazione dei cheratinociti, riducendo l'iperproliferazione e riducendo l'espressione dei marker dell'infiammazione.

L'effetto collaterale più frequente è rappresentato da una irritazione cutanea lesionale e perilesionale, che può essere ridotto con l'associazione di un cortisonico topico. Pur essendo un farmaco potenzialmente

TABELLA 4

#### RACCOMANDAZIONI PER L'UTILIZZO DI ANALOGHI DELLA VITAMINA D

- Indication: Plaque-type psoriasis
- Dosing: Twice daily to affected areas
- Efficacy:
  - In two large studies of plaque-type psoriasis of the body, 70% to 74% of patients treated with calcitriol or calcipotriene ointment showed either 75% improvement or marked improvement to clearing as compared with 18% to 19% of patients treated with placebo. Sixty percent of scalp psoriasis patients treated with calcipotriene solution showed clearance or marked improvement as compared with 17% of placebo patients.
  - Combination of calcipotriene and betamethasone ointment: In a 4-week trial of patients with mild to severe plaque psoriasis, 48% of patients treated with the combination agent achieved absent or mild psoriasis, compared with 16.5% of patients treated with calcipotriene once daily, 26.3% of patients treated with betamethasone once daily, and 7.6% of patients treated with placebo. A 52-week clinical practice dosage study showed 70% to 80% of patients achieving clear or almost clear status with no drug-related serious adverse events, such as HPA axis oppression or striae when used on an as-needed basis.
- Use in combination with topical corticosteroids gives added benefit.
- Contraindications/adverse reactions:
  - Irritation in lesional and perilesional skin that is transient
  - Reversible elevation of serum calcium—more likely to occur patients treated with greater than 100 g/wk.
  - Causes photosensitivity, but no contraindications to combining with UVB phototherapy; when using combination calcipotriene/betamethasone, the side effects of high-potency topical corticosteroids including HPA axis suppression, skin atrophy, among others (see above) may occasionally occur.
- Pregnancy and nursing:
  - Category C
  - No information on excretion in breast milk; pregnant and nursing mothers were excluded from clinical studies.
- Pediatric use: Appears to be safe

HPA, Hypothalamic-pituitary-adrenal (axis).

Fonte: Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Apr;60(4):643-59.

TABELLA 5

**RACCOMANDAZIONI PER L'UTILIZZO  
DI TAZAROTENE AD USO TOPICO**

- Indication: Plaque-type psoriasis
- Dosing: Applied once daily
- Efficacy: 50% or more improvement, seen in 63% and 50% of patients treated with tazarotene 0.1% gel and 0.05% gel, respectively, once daily for 12 weeks, compared with 31% of patients treated with vehicle; overall lesional assessment of none, minimal, or mild found in 50% to 51% of patients treated with tazarotene 0.1% cream and 0.05% cream used once daily for 12 weeks, compared with 25% of patients treated with vehicle
- Best used in combination with topical corticosteroids
- Contraindications/adverse reactions:  
Most common side effect is skin irritation in lesional and perilesional skin.  
Photosensitizing
- Pregnancy and nursing:  
Pregnancy category X  
Excreted in mammalian milk, but quantity in human milk is unclear
- Pediatric use: No available data in psoriasis in patients younger than 18 years of age; for acne, approved to age 12 years

Fonte: Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009 Apr;60(4):643-59.

sensibilizzante, un RCT ha dimostrato che, in combinazione con UVB, aumenta l'efficacia della terapia e diminuisce la quantità di UV necessari per la risposta clinica [18]. È una sostanza teratogena, da non assumere in gravidanza [10].

#### Acido salicilico

Farmaco cheratolitico, viene utilizzato in genere (associato all'urea o al glicole propilenico) per allontanare le squame e favorire la terapia locale con corticosteroidi o immunomodulatori topici, cui di solito è associato. Cautela va prestata nell'utilizzo con altri farmaci somministrati per via orale che contengano lo stesso principio attivo, a causa del rischio di tossicità sistemica. Non va dunque applicato su una superficie corporea maggiore del 20%. Riduce inoltre l'efficacia dei trattamenti UVB agendo da filtro [10].

## LA FOTOTERAPIA E LE TERAPIE SISTEMICHE TRADIZIONALI

### Fototerapia e fotochemioterapia

Le Linee Guida europee sul trattamento della Pso, tra le altre, spiegano come diverse lunghezze d'onda dello spettro UVA ed UVB siano usate a tal fine [19]. Inizialmente venne usato lo spettro UVB con lunghezze d'onda di 280-320 nm (BB-UVB o broad band UVB), finché negli anni 80 si indirizzò l'attenzione anche verso spettri adiacenti UVA (400-315 nm) e UVC (280-100 nm), nonché sulle emissioni di UVB a banda stretta tra 311-313 nm (narrow band UVB o NB-UVB). Sono stati inoltre sviluppati dei laser e lampade ad eccimeri che emettono una luce monocromatica UVB a 308 nm per il trattamento di tale patologia.

Il termine fotochemioterapia è utilizzato ad indicare la combinazione di un trattamento topico o sistemico con la successiva esposizione ad onde generalmente UVA.

### Fototerapia UVB

La fototerapia con UVB può essere distinta in fototerapia a banda larga con lunghezze d'onda di 280-320 nm (BB-UVB o broad band UVB), o fototerapia a banda stretta tra 311-313 nm (narrow band UVB o NB-UVB). Una terza forma è detta "targeted phototherapy" ed utilizza laser e lampade ad eccimeri con luce monocromatica UVB a 308 nm.

Secondo le Linee Guida dell'American Academy of Dermatology, il protocollo terapeutico può essere improntato in base alla classificazione di Fitzpatrick [20] ed alla minimal erythema dose (MED) (Tabella 6 e Tabella 7). Il tempo e l'intensità dell'esposizione deve essere controllata e limitata per evitare un'eccessiva esposizione ed ustioni della pelle. La terapia UVB è utilizzata anche in combinazione con gli altri trattamenti.

Effetti collaterali sono la comparsa di eritema, edema e lesioni bollose. Il principale rischio a lungo termine è lo sviluppo di neoplasie cutanee. La gravidanza non è una controindicazione all'uso di terapia con raggi UVB. I dati di letteratura sull'utilizzo nella popolazione pediatrica sono limitati.

La terapia con BB e NB-UVB è indicata nella psoriasi generalizzata, che non risponde ai trattamenti topici. La terapia "mirata" è

TABELLA 6

LINEE GUIDA PER IL DOSAGGIO DI UVB  
A BANDA STRETTA

According to skin type:		
Skin type	Initial UVB dose, mJ/cm <sup>2</sup>	UVB increase after each treatment, mJ/cm <sup>2</sup>
I	20	5
II	25	10
III	30	15
IV	40	20
V	50	25
VI	60	30

According to MED:

Initial UVB	50% of MED
Treatments 1-10	Increase by 25% of initial MED
Treatments 11-20	Increase by 10% of initial MED
Treatments ≥ 21	As ordered by physician

If subsequent treatments are missed for:

4-7 d	Keep dose same
1-2 wk	Decrease dose by 50%
2-3 wk	Decrease dose by 75%
3-4 wk	Start over

MED, Minimal erythema dose; UV, ultraviolet.  
Administered 3-5×/wk.  
Adapted with permission from Zanolli et al.<sup>169</sup>

Fonte: Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jan;62(1):114-35.

indicata in pazienti con BSA <10%.

Per la terapia con BB e NB-UVB si eseguono circa 3-4 sedute a settimana per un totale di 20-25 trattamenti con BB-UVB e 15-20 con NB-UVB e una volta ottenuta la remissione si prosegue in genere con un trattamento di mantenimento che può prolungare tale fase.

Per la terapia "mirata" si effettuano 2-3 sedute a settimana per circa 10-12 trattamenti in totale [21].

Fotocemioterapia PUVA

La terapia PUVA trae il nome dall'associazione tra psoraleni (farmaci fotosensibilizzanti) e raggi UVA (320-400 nm). Gli psoraleni sono composti fotosensibilizzanti che sensibilizzano appunto le cellule agli effetti degli UVA. L'irradiazione con UVA possiede lo stesso meccanismo di azione di quella con UVB, ma, penetrando nel derma, ha ulteriori effetti sulle cellule dendritiche, fibroblasti e cellule endoteliali, mastociti, granulociti e linfociti T.

TABELLA 7

LINEE GUIDA PER IL DOSAGGIO DI UVB  
A BANDA LARGA

According to skin type:			
Skin type	Initial UVB dose, mJ/cm <sup>2</sup>	UVB increase after each treatment, mJ/cm <sup>2</sup>	Maximum dose, mJ/cm <sup>2</sup>
I	130	15	2000
II	220	25	2000
III	260	40	3000
IV	330	45	3000
V	350	60	5000
VI	400	65	5000

According to MED:

Initial UVB	50% of MED
Treatments 1-20	Increase by 10% of initial MED
Treatments ≥ 21	Increase as ordered by physician

If subsequent treatments are missed for:

4-7 d	Keep dose same
1-2 wk	Decrease dose by 25%
2-3 wk	Decrease dose by 50% or start over
3-4 wk	Start over

Maintenance therapy for NB-UVB after >95% clearance:

1×/wk	NB-UVB for 4 wk	Keep dose same
1×/2 wk	NB-UVB for 4 wk	Decrease dose by 25%
1×/4 wk	NB-UVB	50% of highest dose

MED, Minimal erythema dose; NB, narrowband; UV, ultraviolet.  
Administered 3-5×/wk.  
Because there is broad range of MED for NB-UVB by skin type, MED testing is generally recommended.  
It is critically important to meter UVB machine once weekly. UVB lamps steadily lose power. If UV output is not periodically measured and actual output calibrated into machine, clinician may have false impression that patient can be treated with higher doses when machine is actually delivering much lower dose than number entered.  
Minimum frequency of phototherapy sessions required per week for successful maintenance as well as length of maintenance period varies tremendously between individuals. Above table represents most ideal situation where patient can taper off phototherapy. In reality, many patients require 1×/wk NB-UVB phototherapy indefinitely for successful long-term maintenance.  
Adapted with permission from Do and Koo.<sup>170</sup>

Fonte: Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jan;62(1):114-35.

La terapia è indicata nella psoriasi generalizzata, che non risponde ai trattamenti topici. Gli psoraleni (8-methoxypsoralene, 5-methoxypsoralene e trimethylpsoralene) vengono solitamente somministrati 1,5 ore prima dell'esposizione agli UVA, ad un dosaggio di 0,4-0,6 mg/kg. Si eseguono circa 2-3 sedute a settimana, per un totale di 20-25 trattamenti da

ripetere secondo indicazione.

Gli effetti collaterali a breve termine più frequenti sono eritema, nausea, vomito, prurito e iperpigmentazione: Tra gli effetti a lungo termine troviamo rischio di cataratta e tumori cutanei. A motivo di questi ultimi, l'utilizzo di PUVA dovrebbe essere alternato ad altre terapie al fine di ridurre la dose totale somministrata.

La terapia è controindicata nei bambini, in gravidanza, in presenza di dermatosi fotosensibili, di gravi patologie cardiache, epatiche e renali, di neoplasie cutanee e di cataratta [21].

### Ciclosporina

La ciclosporina è un farmaco ad azione immunosoppressiva che si manifesta mediante inibizione della trascrizione dei geni delle citochine nei linfociti T.

Nonostante il recente sviluppo di nuove modalità terapeutiche, la ciclosporina resta un'opzione importante nel trattamento della psoriasi, molto utile nella gestione delle riacutizzazioni, come ponte tra altre terapie, e come terapia rapida nel caso di Pso non responsiva ad altri trattamenti.

È indicato per pazienti adulti, non immunocompromessi, con psoriasi severa e recalcitrante. L'aggiornamento del 2014 delle Linee Guida del NICE "The assessment and management of psoriasis", evidenzia come, attualmente, la ciclosporina debba essere offerta, in alternativa al metotrexato, come terapia sistemica non biologica di prima scelta nei soggetti affetti da psoriasi che soddisfino i criteri per la terapia sistemica [22]. Il dosaggio suggerito è di 2,5-5 mg/kg/die assunti per via orale in due dosi separate/die. Riduzioni della dose vanno applicate in caso di ipertensione o diminuita funzionalità renale (effetti collaterali).

Può essere ripetuto ad intervalli dopo un periodo di sospensione. Sebbene la ciclosporina dovrebbe essere usata per il trattamento in acuto, il trattamento può essere prolungato in alcuni pazienti non responsivi, limitando la durata massima a 2 anni ed eseguendo il monitoraggio della creatinemia (negli USA per 1 anno) [23].

La revisione sistematica di Maza e colleghi [24] analizza diversi schemi posologici per stabilire quelli ottimali e valutare il rischio di tossicità renale. Si raccomanda quindi una dose orale di ciclosporina di 2,5-5 mg/kg/die, con

la quale si ottengono risultati simili ai farmaci biotecnologici e metotrexato (risposta PASI 75 compresa fra 28% e 85%; alle dosi di 3 mg/kg/die e 5 mg/kg/die i tassi osservati sono stati 28%-71% e 50%-97% rispettivamente. La dose di 3-3,5 mg/kg/die di mantenimento è risultata efficace nel prevenire la recidiva della malattia nel 68-77% (in 6 e 12 mesi).

Per quanto riguarda la sicurezza, il rischio di nefrotossicità è risultato correlato con il tempo di esposizione e con la somministrazione di una dose cumulativa e/o giornaliera elevata di ciclosporina.

Robert e colleghi inoltre [25] in una revisione sistematica evidenziano come il trattamento con ciclosporina causi un incremento significativo della pressione arteriosa (range di 2,5-16,4 mmHg), con un effetto dose-correlato: per dosi inferiori (1-4 mg/kg/die) l'aumento medio è di 5 mmHg (IC 95%: 2,8-7,2), per dosi superiori (>10 mg/kg/die) l'aumento medio è di 11 mmHg (IC 95%: 7,2-15,6).

### Metotrexato

Il metotrexato è un farmaco ad azione anti-metabolita, anti-infiammatoria ed immunosoppressiva, che agisce mediante azione antagonista dell'acido folico e conseguente inibizione della formazione dei cofattori enzimatici necessari alla sintesi purinica e pirimidinica.

È indicato per il trattamento della psoriasi grave, invalidante, non sufficientemente sensibile alle altre forme di terapia. La somministrazione, a seconda delle forme disponibili in commercio, può avvenire per via orale, intramuscolare o endovenosa. Per la somministrazione orale la dose, a frequenza monosettimanale, può essere singola (10-25 mg) o suddivisa in tre dosi somministrate ad intervalli di 12 ore. Il dosaggio può essere aumentato fino ad ottenere una risposta ottimale, senza superare i 30 mg/sett. Si raccomanda una dose iniziale di prova di 2,5-5 mg.

Il trattamento può essere continuato finché necessario, a meno di comparsa di segni significativi di tossicità a carico del fegato o del midollo osseo. È indicata una supplementazione di acido folico di 5 mg il giorno dopo la somministrazione del farmaco, per ridurre la frequenza degli effetti collaterali. Tra questi ultimi si segnalano l'aumento degli enzimi di funzionalità epatica, fibrosi polmonare, fibrosi

epatica, anemia, anemia aplastica, nausea, vomito, immunosoppressione.

Una revisione sistematica condotta da Montaudie e colleghi [26], con l'obiettivo di valutare gli schemi posologici ottimali per il trattamento dei pazienti affetti da psoriasi, ha evidenziato che il metotrexato dovrebbe essere somministrato alla dose iniziale di 5-10 mg, successivamente aumentata nell'arco di 4 settimane fino alla dose di 15-25 mg/settimana (dose massima raccomandata 25 mg/settimana). Dopo 16 settimane circa il 60% dei pazienti trattati alla dose di 15 mg/settimana e dal 40% di quelli trattati con un dosaggio di 7,5 mg/settimana ha raggiunto l'endpoint primario (riduzione del 75% nello score "Psoriasis Area and Severity Index" o PASI 75). Dai risultati emerge che la supplementazione con acido folico può ridurre l'efficacia del metotrexato. L'estrema variabilità dell'incidenza di fibrosi epatica in letteratura, evidenziata nella revisione da 5 studi inclusi, non consente di quantificare il rischio di tale condizione (negli studi eleggibili la frequenza di fibrosi epatica varia da 5,7% a 71,8%). Una seconda revisione condotta nel 2015 [27] evidenzia come le informazioni di efficacia e sicurezza di tale farmaco siano comunque piuttosto scarse.

### Acitretina

L'acitretina è un retinoide sistemico indicato per la psoriasi di tipo severo. L'aggiornamento del 2014 delle Linee Guida del NICE "The assessment and management of psoriasis", evidenzia come tale principio attivo debba essere considerato nei soggetti adulti, e solo in casi eccezionali per bambini e giovani adulti, qualora il metotrexato e la ciclosporina non si dimostrino indicate o abbiano fallito, nonché nelle forme di psoriasi pustolosa [22]. Essa modula la proliferazione dell'epidermide ed ha attività immunomodulatoria ed antiinfiammatoria. L'efficacia è dose-dipendente.

Il dosaggio previsto è pari a 10-50 mg/die (fino ad un massimo di 75 mg/die) assunti per via orale in singola dose per due-quattro settimane. La dose di mantenimento va stabilita sulla base dell'efficacia clinica e della tollerabilità. In linea generale 25-50 mg/die somministrati per ulteriori sei-otto settimane raggiungono risultati terapeutici ottimali. È un farmaco altamente teratogeno. Tra gli effetti più comuni vi sono inoltre secchezza cutanea

e delle mucose e disturbi gastro-intestinali. Gli eventi avversi epatici gravi (epatite tossica, epatite colestatica e cirrosi) sono stati osservati con frequenza rara [23].

Sbidian e colleghi [28], nella revisione sistematica pubblicata nel 2011, suggeriscono, al fine di limitare l'incidenza e la gravità degli eventi avversi, una dose iniziale di acitretina compresa tra 10 e 25 mg/die, con un'efficacia limitata del trattamento in monoterapia nei pazienti psoriasici. Un'efficacia significativamente superiore è stata registrata per la terapia di associazione con retinoidi e PUVA (dosaggi inferiori per la terapia di associazione; OR: 3,1; IC 95%: 1,11-8,66) e per retinoidi più UVB.

Diversi autori sottolineano come l'acitretina sia un trattamento efficace per la psoriasi a placche, dando luogo a miglioramento delle condizioni cliniche e minimizzando gli effetti collaterali con dosaggi incrementali fino al mantenimento della dose minima efficace [29].

Ormerod e colleghi infine hanno analizzato l'efficacia della terapia con retinoidi in associazione a PUVA, UVB o calcipotriolo per uso topico. Nel trattamento in monoterapia l'acitretina è risultata più efficace rispetto al placebo. Il trattamento con acitretina a dosi alte (50-70 mg) ha mostrato un'efficacia superiore rispetto ai dosaggi bassi (10-25 mg). La terapia di associazione con acitretina più PUVA (pazienti in remissione quasi completa della malattia 63,3%) è risultata più efficace rispetto al trattamento con PUVA in monoterapia, ma con un numero maggiore di eventi avversi. Stessi risultati sono stati ottenuti per la terapia di associazione acitretina più UVB (pazienti in remissione quasi completa della malattia 55,6%) rispetto ad UVB in monoterapia [30].

Anche il trattamento con acitretina in associazione a calcipotriolo ha mostrato benefici aggiuntivi in termini di efficacia [8].

### LA TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

I farmaci biotecnologici approvati attualmente nel trattamento della psoriasi in Europa sono i seguenti: infliximab, adalimumab, etanercept, ustekinumab e secukinumab.

Visto il loro trattamento nella sezione relativa all'artrite psoriasica, seguono alcuni brevi richiami relativi al loro utilizzo nella patologia psoriasica [31].

La determina AIFA del 25 Maggio 2016 e pubblicata il 9 Giugno 2016, riferita alla Classificazione del medicinale per uso umano «Cosentyx», ha definito come il trattamento dei farmaci biologici sia limitato a pazienti a con psoriasi a placche di grado da moderato a severo che non abbiano risposto, che siano risultati intolleranti, o per i quali siano controindicati altri trattamenti sistemici [9].

**Infliximab**, approvato per la psoriasi nel settembre 2005, è un anticorpo monoclonale chimerico che fa parte della famiglia di antagonisti del TNF- $\alpha$  (maggiore affinità e specificità per il TNF- $\alpha$ ). Antagonizzando il TNF- $\alpha$  inibisce il rilascio di citochine proinfiammatorie e riduce l'aberrante crescita e la proliferazione dei cheratinociti. È un farmaco biologico a volte preferito per la sua azione rapida e la provata efficacia.

Infliximab è somministrato come infusione endovenosa (della durata di 2 ore), alla dose di 5 mg/kg di peso corporeo alle settimane 0, 2, 6 e quindi ogni 8 settimane. Una significativa risposta terapeutica può essere prevista in 1-2 settimane. Gli studi clinici [19] hanno mostrato il raggiungimento di PASI 75 nell'80% dei pazienti dopo 10 settimane di trattamento e di PASI 90 nel 50% dei pazienti nello stesso periodo.

Gli effetti indesiderati più comuni sono reazioni nel sito di infusione, infezioni, mal di testa, febbre, orticaria, prurito, occasionalmente riattivazione di tubercolosi, etc.

La terapia con infliximab può essere associata con metotrexato, dato che quest'ultimo potrebbe ridurre l'incidenza di sviluppo di autoanticorpi contro infliximab e di perdita di efficacia [31].

**Adalimumab**, approvato per il trattamento della psoriasi nel dicembre 2007, è un anticorpo monoclonale ricombinante umano (immunoglobuline IgG1) contenente sequenze peptidiche umane. Si lega selettivamente al TNF- $\alpha$  e neutralizza la sua funzione biologica bloccando la sua interazione con i recettori di superficie del TNF- $\alpha$  (p55 e p75). Una dose di 40 mg per via sottocutanea è seguita da una massima concentrazione sierica di 4,7 microgrammi/dL raggiunta in 131 ore. La biodisponibilità del farmaco è 64% [32].

La dose di carico è di 80 mg seguita da una dose di 40 mg dopo una settimana e poi 40 mg ogni due settimane e fornisce una risposta clinicamente significativa in un mese. Studi di efficacia hanno rivelato un PASI 75 alla 16<sup>o</sup> settimana nel 53-80% dei pazienti e un PASI 100

nel 14% dei pazienti. Il 68% dei pazienti trattati mantiene un PASI 75 a 60 settimane [33].

Effetti collaterali comuni del farmaco sono reazioni nel sito di iniezione, infezioni delle vie respiratorie superiori, sinusite, mal di testa, eruzioni cutanee, riattivazione di focolai di tubercolosi (è importante la valutazione di tale rischio potenziale nei pazienti trattati, attraverso rx del torace, test del Quantiferon pre-trattamento). Gli effetti collaterali sono più gravi negli anziani. Non vi sono studi conclusivi riguardanti la combinazione di adalimumab con altre terapie. Un'eccezione potrebbe essere la sua combinazione con metotrexato, che sembra ridurre la presenza di autoanticorpi (rischio 8%) [34].

**Etanercept** è un dimero di una proteina chimerica risultante dalla fusione del dominio di legame extracellulare del recettore p75 del TNF- $\alpha$  con il frammento Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. Etanercept inibisce l'attività del TNF- $\alpha$  attraverso un legame competitivo con le citochine proinfiammatorie, impedendo l'interazione con i recettori della superficie cellulare. Approvato per il trattamento della psoriasi nel settembre 2004, etanercept viene lentamente assorbito dal sito di iniezione, con una biodisponibilità del 60%, venendo metabolizzato ed eliminato attraverso l'escrezione nella bile e nelle urine.

Le dosi iniziali (0-12 settimane) sono le seguenti: 2 x 25mg o 2 x 50 mg a settimana. La dose di mantenimento varia da 2 x 25 mg se PASI 75 è raggiunto dopo 12 settimane, a 2 x 50 mg fino alla settimana 24 se PASI 75 non è stato raggiunto dopo 12 settimane. Una significativa risposta clinica può essere ottenuta in 6-8 mesi. In termini di efficacia, la revisione sistematica condotta da Vena e colleghi [35] ha mostrato un tasso di raggiungimento della risposta PASI 75 alla settimana 12 compreso tra il 31,7-54% in caso di pazienti trattati con dosi di 50 mg/2 volte alla settimana, e tra il 36-45% nei pazienti trattati con un dosaggio inferiore (50 mg/settimana). Alla settimana 24, indipendentemente dal dosaggio, la risposta PASI 75 si è ottenuta nel 66-80% dei pazienti. È importante tener conto del fatto che la vaccinazione con i batteri attenuati o vivi deve essere evitata, e, se assolutamente necessaria, etanercept deve essere interrotto 4-8 settimane prima della vaccinazione e ripreso 2-3 settimane più tardi. È necessario lo screening delle infezioni, tubercolosi, epatite o infezione da HIV e neoplasie

(linfoma). Queste indicazioni sono valide per tutti i farmaci biologici anti-TNF- $\alpha$ .

Le terapie che possono essere combinate con etanercept sono metotrexato e retinoidi. Per quanto riguarda lo sviluppo di autoanticorpi, etanercept è il farmaco biologico con la percentuale più bassa al riguardo (5%) [36-37].

**Ustekinumab** è un farmaco biologico recentemente registrato (2009) per il trattamento della psoriasi moderata e grave. È un anticorpo monoclonale umano IgG1k ed ha un effetto anti IL-12 e anti IL-23 attraverso il legame alla subunità proteica p40 (comune a IL-12 e IL-23) [38]. Gli studi di efficacia descrivono un punteggio PASI 75 alla settimana 12 per il 67% dei pazienti trattati con 45 mg e per il 73% di quelli trattati con 90 mg [39]. La terapia con questo farmaco è settata sull'individuo (dosaggio in base al peso), con una eccellente tollerabilità e mantenimento dell'effetto sul lungo termine.

Le indicazioni terapeutiche del farmaco sono costituite da psoriasi a placche in pazienti adulti e pediatrici (>12 anni), nonché dall'artrite psoriasica. La posologia per il trattamento della psoriasi negli adulti prevede una somministrazione iniziale per via sottocutanea di 45 mg, seguita da una dose di 45 mg dopo 4 settimane e, successivamente, ogni 12 settimane, con interruzione del trattamento in caso di mancata risposta a 28 settimane. Nei pazienti pediatrici la dose varia in base al peso corporeo secondo lo schema che segue:

PESO CORPOREO AL TEMPO DELLA DOSE	DOSE RACCOMANDATA
<60 Kg	0,75 mg/kga
≥60-≤100 kg	45 mg
>100 kg	90 mg

\*Per calcolare il volume di iniezione (ml) per i pazienti <60 kg si utilizza la seguente formula: peso corporeo (kg) x 0,0083 (ml/kg).

Tra gli effetti indesiderati più comuni (>5%)

si citano naso faringite, mal di testa, capogiri, diarrea, infezione alle alte vie respiratorie ed affaticamento. Le reazioni avverse più gravi sono meno comuni ed includono, tra le altre, reazioni di ipersensibilità, paralisi faciale, dermatite esfoliativa [40].

**Secukinumab** è un anticorpo monoclonale ricombinante umano selettivo per l'interleuchina-17A, che appartiene alla classe delle IgG1/k. È indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado moderato-severo in soggetti adulti candidati alla terapia sistemica.

Come da determina AIFA del 25 Maggio 2016 e pubblicata il 9 Giugno 2016, riferita alla Classificazione del medicinale per uso umano «Cosentyx», per il trattamento con secukinumab è sufficiente che siano verificate le condizioni di cui al punto 1 e almeno una delle successive tre (punti 2.3.4.) della Figura 2.

Il trattamento con tutti gli altri farmaci biologici deve essere invece considerato quando sono soddisfatte tutte le seguenti 4 condizioni di cui sopra.

La dose raccomandata è 300 mg somministrati settimanalmente con due iniezioni sottocutanee da 150 mg (settimane 0, 1, 2 e 3), seguita da un dosaggio di mantenimento mensile dalla settimana 4. Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non abbiano mostrato una risposta in 16 settimane di trattamento [41].

Rich e colleghi, e successivamente Langley e colleghi, rispettivamente in un trial clinico di fase II e III, mostrano efficacia sia nell'induzione che nel mantenimento della terapia per la psoriasi a placche moderata-severa. Nello specifico Rich e colleghi mostrano, per l'induzione precoce e mensile, alla settimana 12 una risposta PASI 75 superiore al placebo (54,5% e 42,0% vs 1,5%; P<0,001) e risultati positivi in termini di mantenimento, senza effetti collaterali clinicamente significativi [42].

FIGURA 2

LE CONDIZIONI PER IL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI

1. PASI > 10 SI  NO  BSA > 10 SI  NO  oppure  
 PASI < 10 SI  NO  BSA < 10 SI  NO  associato a lesioni al viso   
 Palma/plantare  ungueale  genitale
2. mancata risposta  intolleranza  controindicazione clinica  a Metotrexato
3. mancata risposta  intolleranza  controindicazione clinica  a Ciclosporina
4. mancata risposta  intolleranza  controindicazione clinica  a PUVA terapia

Langley e colleghi [43] evidenziano come la proporzione di pazienti che rispondono ai criteri del PASI 75 alla settimana 12 sia più elevata con secukinumab rispetto a placebo o etanercept (81,6% con 300 mg di secukinumab, 71,6% con 150 mg di secukinumab, 4,5% con placebo; 77,1% con 300 mg di secukinumab, 67,0% con 150 mg di secukinumab, 44,0% con etanercept, 4,9% con placebo;  $P < 0,001$  per ciascuna dose di secukinumab vs confronto).

Ulteriori studi di efficacia e sicurezza mostrano risultati positivi per il trattamento della psoriasi a placche moderata-severa negli adulti, sebbene siano auspicabili dati aggiuntivi a lungo termine [43].

Le reazioni avverse più frequentemente riportate sono state infezioni delle vie respiratorie superiori (più frequentemente nasofaringite, rinite), per la maggior parte di entità lieve o moderata [41].

Il farmaco è ad oggi sottoposto a monitoraggio addizionale da parte dell'EMA.

## Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica (PsA) è una patologia infiammatoria cronica eterogenea e fortemente diversificata nella presentazione clinica e nel suo decorso. L'identificazione di differenti quadri clinici sulla base delle manifestazioni cliniche predominanti, articolari (periferiche/assiali), extra-articolari (entesite, dattilite, ma anche uveite, malattie infiammatorie intestinali), cutanee e ungueali, come suggerito dal gruppo di ricerca G.R.A.P.P.A. (*Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*) [46], costituisce un passaggio imprescindibile per definire in modo mirato e personalizzato la terapia più appropriata, secondo un approccio multidisciplinare. Le raccomandazioni GRAPPA distinguono pertanto 6 domini di PsA che permettano di identificare trattamenti appropriati per ciascun individuo affetto dalla malattia nelle sue varie manifestazioni cliniche (Figura 4).

FIGURA 3

### IL PERCORSO DI CURA DELLA PSORIASI [45]

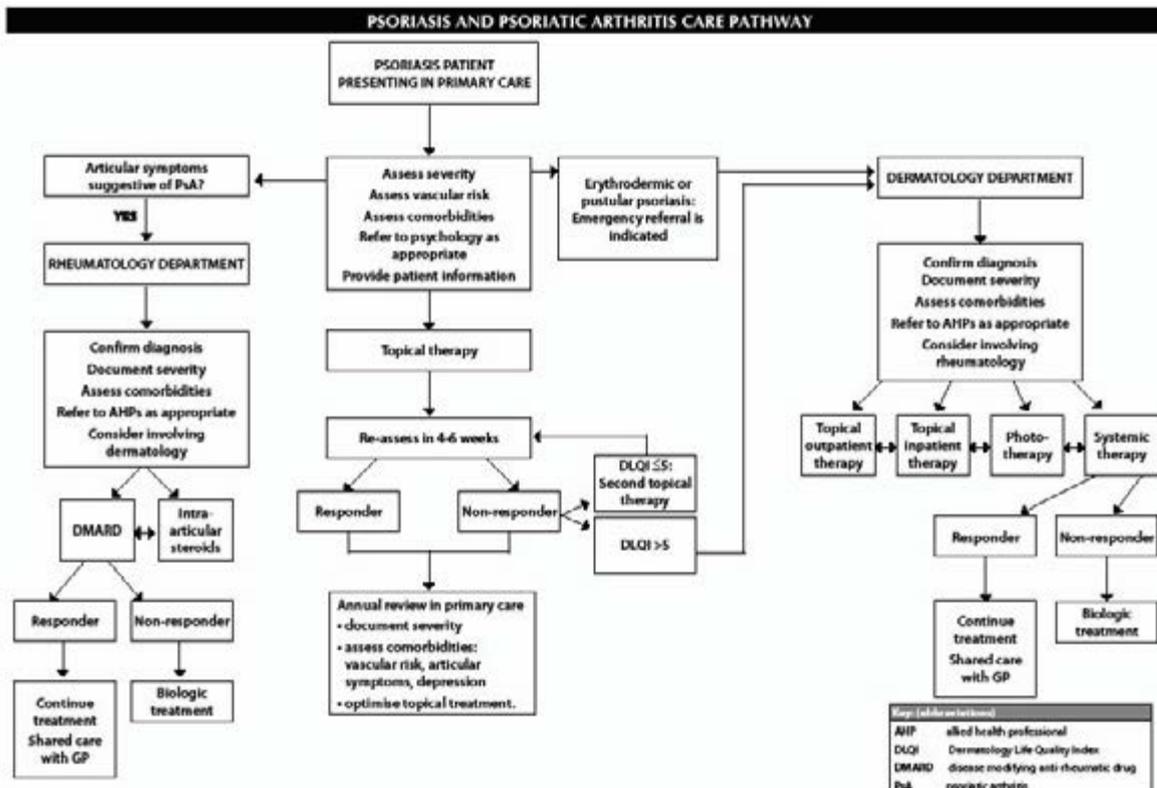
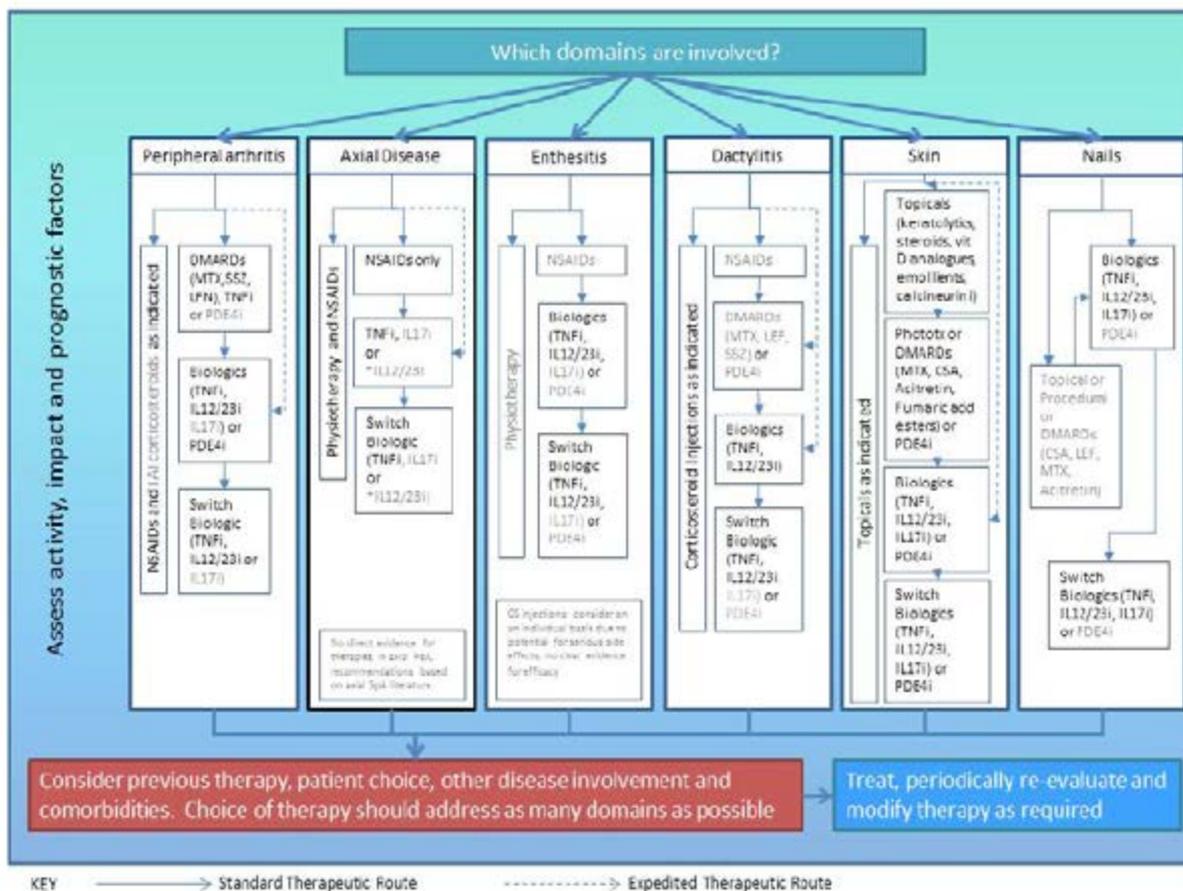


FIGURA 4

SCHEMA DI TRATTAMENTO PER LA PSA ATTIVA SECONDO LE RACCOMANDAZIONI GRAPPA (IL TESTO IN GRIGIO IDENTIFICA RACCOMANDAZIONI CONDIZIONALI PER FARMACI SENZA UN'ATTUALE APPROVAZIONE REGOLATORIA O DOVE LE RACCOMANDAZIONI SONO BASATE SOLTANTO SU DATI PROVENIENTI DA ABSTRACT)



Nel recentissimo update di queste raccomandazioni, viene inoltre conferita particolare rilevanza anche alla valutazione delle comorbidità tipiche in corso di PsA (obesità, sindrome metabolica, diabete, malattia cardiovascolare, interessamento infiammatorio intestinale, malattia epatica, depressione ed ansia etc.) come passaggio chiave nella pianificazione della terapia [46].

Obiettivo del trattamento farmacologico della PsA è la remissione clinica (anche della componente cutanea) [46-48] e la normalizzazione dello stato funzionale o almeno il raggiungimento di uno stato di *Minimal Disease Activity* (MDA) [46] nonché la mancata progressione radiologica della malattia articolare. In particolare, secondo le Linee Guida Europee dell'*European League Against Rheumatism* (EULAR) [49] con il trattamento ci si propone:

- il controllo dei sintomi (dolore, astenia, rigidità articolare etc.);
- la riduzione dell'attività di malattia;
- il miglioramento della funzione motoria;
- un rallentamento o arresto del danno osteo-articolare;
- la prevenzione della disabilità.

A garanzia del raggiungimento di tali obiettivi una strategia di monitoraggio del paziente ispirata al "treat to target" [46,49,50], ovvero all'aggiustamento della terapia sulla base di obiettivi terapeutici prestabiliti e dei risultati effettivamente ottenuti, è da considerarsi come auspicabile *standard of care*. Lo specialista reumatologo è la figura di riferimento per il trattamento delle manifestazioni articolari e muscolo-scheletriche della malattia, mentre in presenza di un predominante coinvolgimento cutaneo lo specialista di riferimento è il

dermatologo [49].

La collaborazione fra specialisti e la gestione integrata sono comunque di fondamentale importanza anche al fine di definire l'opzione terapeutica più appropriata.

Le principali Linee Guida nazionali ed internazionali [46,49,51-55], prevedono l'utilizzo di Farmaci Anti-infiammatori Non Steroidei (FANS), farmaci modificanti il decorso della malattia (i cosiddetti DMARDs, *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*) e, nei pazienti che non rispondono ai DMARDs tradizionali, farmaci biologici (anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL-12/IL-23 e anti-IL-17) e piccole molecole (PDE4). Recentemente, le Linee Guida EULAR hanno definito tre classi principali di DMARDs, in base ai loro meccanismi d'azione [49], ovvero:

1. quelli sintetici convenzionali: csDMARDs (*conventional synthetic DMARDs*), come metotrexato (MTX),

leflunomide (LEF), sulfasalazina (SSZ) e ciclosporina A (CSA);

2. i biologici: bDMARDs (*biological DMARDs*), come gli anti-TNF- $\alpha$ , gli anti-IL12/23 o gli inibitori dell'IL17;
3. i farmaci "mirati": tsDMARDs (*targeted synthetic DMARDs*) come, ad esempio, gli inibitori della fosfodiesterasi 4 (apremilast) o gli inibitori delle JAK chinasi (tofacitinib).

Le Linee Guida EULAR, che, a differenza delle GRAPPA, sono deliberatamente concentrate sullo sviluppo di raccomandazioni terapeutiche per le manifestazioni muscoloscheletriche della PsA senza un particolare focus sulle manifestazioni cutanee e ungueali della malattia, prevedono 10 raccomandazioni (Tabella 1) e un algoritmo terapeutico con le fasi del management del paziente con PsA (Figura 5) [49].

Secondo le Linee Guida internazionali

TABELLA 8

## RACCOMANDAZIONI EUROPEE EULAR SULLA TERAPIA DELLA PSA

## TERAPIA DELLA PSA

Obiettivo del trattamento farmacologico è la remissione clinica della malattia o, in alternativa, il raggiungimento di uno stato di *Minimal Disease Activity*, attraverso un monitoraggio costante del paziente ed un appropriato adeguamento della terapia

Nei pazienti con PsA, gli antinfiammatori non steroidei (FANS) possono essere utilizzati per il controllo dei segni e sintomi muscolo scheletrici

Nei pazienti con artrite periferica, soprattutto in quelli con il coinvolgimento di più articolazioni tumefatte, danno strutturale in presenza di infiammazione, VES e PCR elevate e/o rilevanti manifestazioni extra-articolari, i csDMARDs devono essere presi in considerazione nel trattamento della malattia in fase precoce attiva. Inoltre, il metotrexato deve essere preferito qualora vi sia associata una patologia cutanea grave

Le infiltrazioni locali di cortisone devono essere considerate come terapia aggiuntiva; corticosteroidi a basso dosaggio sistemici possono essere utilizzati con cautela

In pazienti con artrite periferica attiva e inadeguata risposta di almeno un csDMARDs, la terapia con un bDMARDs, generalmente anti-TNF- $\alpha$ , deve essere intrapresa

In pazienti con artrite periferica e inadeguata risposta di almeno un csDMARDs, nei quali la terapia con anti-TNF- $\alpha$  non è risultata appropriata, il trattamento con bDMARDs quali gli anti-IL12/23 e gli inibitori dell'IL17 può essere preso in considerazione

In pazienti con artrite periferica e inadeguata risposta di almeno un csDMARDs, nei quali la terapia con bDMARDs non è risultata appropriata, il trattamento con un tsDMARDs come un inibitore della fosfodiesterasi 4 (PDE4) può essere preso in considerazione

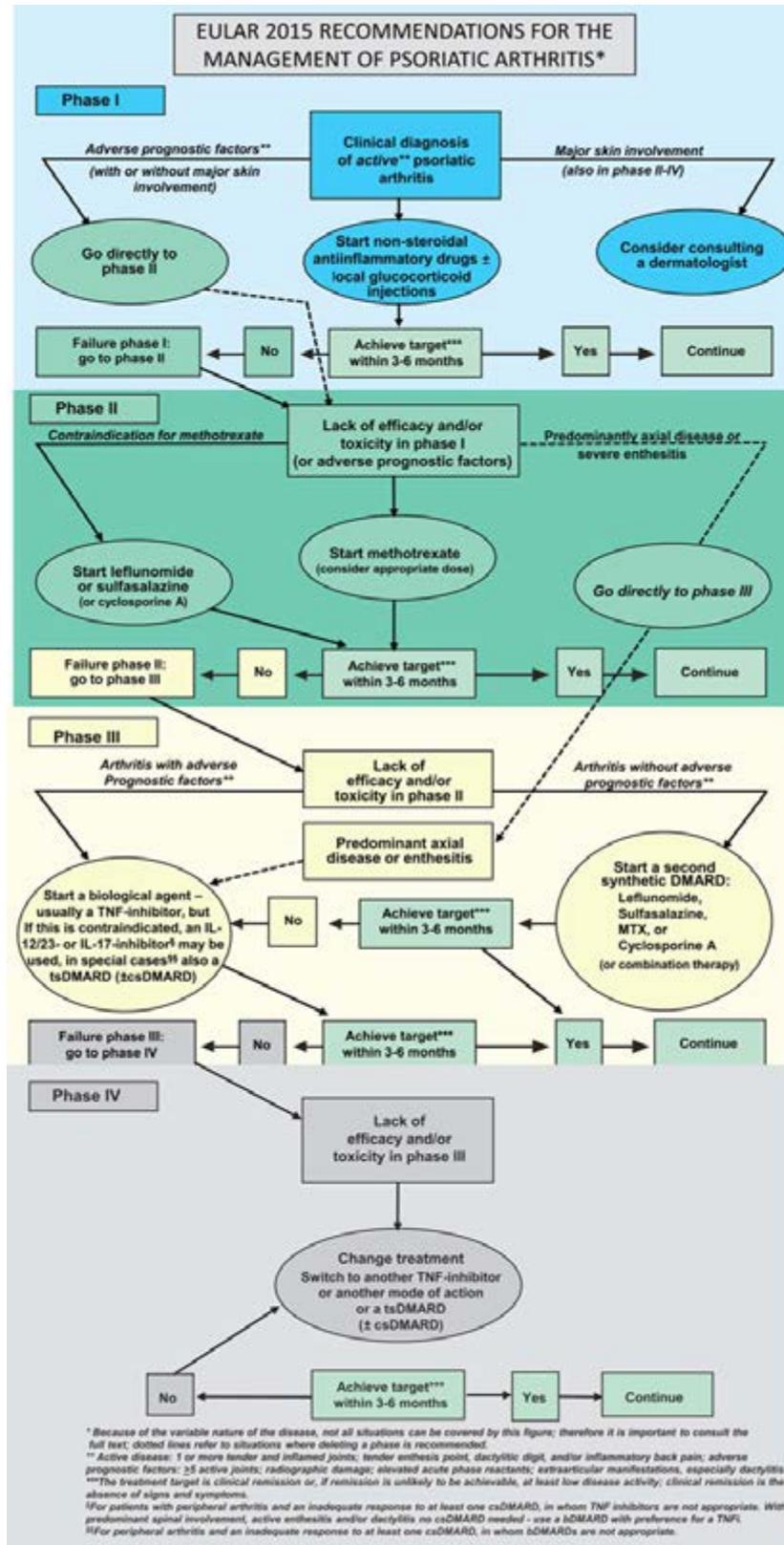
In pazienti con entesite e/o dattilite e insufficiente risposta ai FANS o alle infiltrazioni locali di cortisone, la terapia con un bDMARDs deve essere presa in considerazione, dando priorità, secondo le attuali pratiche cliniche, agli anti-TNF- $\alpha$

In pazienti con malattia assiale prevalente attiva e con insufficiente risposta ai FANS, la terapia con bDMARDs deve essere presa in considerazione, utilizzando, in prima linea, secondo le attuali pratiche cliniche, gli anti-TNF- $\alpha$

In pazienti che non abbiano una risposta adeguata ai bDMARDs, deve essere preso in considerazione l'uso di un altro bDMARDs, includendo anche l'eventuale ricorso ad un altro anti-TNF- $\alpha$

FIGURA 5

ALGORITMO TERAPEUTICO PER IL TRATTAMENTO DEL PSA SECONDO LE LINEE GUIDA EULAR 2015



(GRAPPA ed EULAR), la strategia terapeutica locale e sistemica per il trattamento iniziale della PsA deve essere individuata considerando lo scenario clinico prevalente nelle due componenti articolare e cutanea e i fattori prognostici ad esso correlati. Le classi di farmaci considerate da tutte le Linee Guida sono:

- FANS
- Glucocorticoidi
- DMARDs tradizionali (conventional DMARDs: cDMARDs) [56].

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

Spesso questi farmaci vengono prescritti per un tempo limitato: cicli di 15-20 giorni che vengono ripetuti periodicamente in base all'entità della flogosi e della sintomatologia dolorosa. Il loro razionale di utilizzo, infatti, è il controllo del dolore e dell'infiammazione e la riduzione della rigidità articolare [55]. I FANS devono essere prescritti con cautela, sia perché possono presentare interazioni con altri farmaci sia per i loro possibili effetti collaterali (ipertensione arteriosa, disturbi digestivi, epigastralgia, dolori addominali, nausea, vomito, diarrea, ulcera gastro-duodenale) [57]. L'uso contemporaneo di diversi antinfiammatori non-steroidi è sempre da evitare. Una nuova classe di FANS, definita COXIBs (*AntiCOX-2-cyclooxygenase 2 inhibitors*), presenta meno effetti gastrointestinali rispetto agli antinfiammatori classici e una buona efficacia anche nel trattamento della PsA [58]. Tali farmaci andrebbero quindi prescritti ai soggetti che soffrono o hanno sofferto di gastrite o ulcera gastro-duodenale. Inoltre, questi farmaci sono sconsigliati per le persone affette da malattie cardiache (soprattutto cardiopatia ischemica) e cerebrovascolari (pregresse ischemie cerebrali, ictus) [59-61].

L'uso di **glucocorticoidi** per via intr articolare è raccomandato da tutte le Linee Guida nelle forme localizzate oligo o mono-articolari, entesite o dattilite e come terapia aggiuntiva in presenza di sinovite resistente alla terapia sistemica. Nel trattamento dell'entesite con terapia steroidea infiltrativa, è raccomandato l'uso di particolare attenzione per l'elevato rischio di provocare rottura dell'entesi stessa [46]. Le Linee Guida EULAR e GRAPPA considerano anche i corticosteroidi sistemici, raccomandandone però l'uso con particolare cautela e a bassi dosaggi, a causa del rischio di recidiva della psoriasi,

in particolare in pazienti con PsA con esteso coinvolgimento cutaneo [46,49].

I **cDMARDs** costituiscono, da soli o in associazione, la terapia di fondo della PsA e il loro ruolo è attribuito, in maniera differente, in relazione allo scenario clinico considerato. Il loro utilizzo è raccomandato principalmente nelle forme di artrite periferica pur non essendo ancora certa né comprovata la loro efficacia nella prevenzione del danno erosivo articolare [50]. Inoltre, questi farmaci, non sembrano essere efficaci nel trattamento della spondilite psoriasica, scenario clinico per cui le Linee Guida raccomandano come prima scelta terapeutica l'uso dei FANS e il successivo passaggio, in caso di non risposta, ai farmaci biologici [62].

Nella forma periferica di PsA le Linee Guida considerano essenzialmente 4 molecole di questa classe: **metotrexato (MTX)**, **leflunomide (LEF)**, **sulfasalazina (SSZ)** e **ciclosporina (CSA)**.

Il DMARD attualmente più impiegato per il trattamento della PsA, soprattutto con quadro predominante di artrite periferica, è il **MTX**. Gli RCT che hanno valutato l'efficacia del MTX sono esigui e di potenza non adeguata a dimostrare i benefici clinici di questo farmaco nel trattamento della malattia. Una revisione sistematica Cochrane del 2000 [63] ha incluso un unico RCT (n=37 pazienti) che ha valutato MTX somministrato per via orale alla dose di 7,5 mg alla settimana verso placebo. Il MTX non ha dimostrato di ridurre il numero di articolazioni dolenti o tumefatte a 12 settimane. Un secondo RCT ha valutato l'efficacia e la sicurezza di MTX + CSA verso MTX + placebo in 72 pazienti *non responder* a MTX in monoterapia, con malattia attiva. Il miglioramento osservato a 12 mesi potrebbe riflettere un beneficio della terapia con MTX e nessun beneficio dall'aggiunta di CSA. La terapia combinata (MTX+CSA) ha invece indotto un maggior numero di pazienti (17 vs 11) ad abbandonare lo studio prima di sei mesi per maggiore tossicità [64]. In un altro recente RCT (studio MIPA) che ha valutato in doppio cieco MTX (15 mg per os ogni settimana) vs placebo in 221 pazienti con PsA attiva, per un periodo di 6 mesi, non è stata osservata alcuna differenza tra i due trattamenti, per cui gli autori concludevano che il MTX non poteva essere considerato un farmaco modificante il decorso della malattia [65].

Ad ogni modo, tutte le Linee Guida raccomandano l'uso di MTX come primo cDMARD in PsA.

Per quanto riguarda, invece, la LEF, un unico RCT in doppio cieco ha valutato l'efficacia del farmaco ad un dosaggio di 20 mg/die verso placebo in 190 pazienti con PsA (con almeno 3% della superficie corporea coinvolta da PsA) a 24 settimane. Lo studio ha osservato una differenza statisticamente significativa a favore del braccio in trattamento attivo [66]. Un recente studio osservazionale prospettico [67] ha valutato efficacia e sicurezza di leflunomide a 24 settimane, in pazienti (n=514) che iniziavano la terapia con questo farmaco e con malattia attiva (durata media 6,1 anni). Anche in questo studio LEF è risultata efficace nell'86,4% dei pazienti, in termini di criteri di risposta PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) [68]. LEF è risultata inoltre efficace su dolore, astenia, dattilite e manifestazioni cutanee [52].

Un altro cDMARD raccomandato per il trattamento della PsA è la SSZ. In uno studio controllato (SSZ verso placebo) condotto su 221 pazienti con PsA è stato osservato un miglioramento dell'artrite periferica nel 59% dei pazienti trattati con SSZ rispetto al 47% dei controlli [69].

Un altro RCT, più piccolo però, ha suggerito che l'uso di SSZ determina un miglioramento degli outcomes funzionali e in minor misura della malattia cutanea [70]. Tuttavia, non esiste un documentato beneficio con il trattamento con SSZ per quanto riguarda l'inibizione della progressione del danno articolare [71].

La SSZ, comunque, viene raccomandata sia dalle Linee Guida SIGN che dalle Linee Guida EULAR e GRAPPA fra i cDMARDs per il trattamento dell'artropatia psoriasica attiva [46,49,52].

Per quanto concerne la terapia con CSA, le evidenze a supporto di questo farmaco sono scarse e solo 2 studi controllati hanno confrontato CSA con altri cDMARDs [72,73]. Le Linee Guida EULAR e GRAPPA [49,46] pur menzionando la possibilità dell'utilizzo della CSA nell'artropatia psoriasica (con limitazioni legate alla sua tossicità nell'utilizzo cronico del farmaco), non la raccomandano per la terapia dell'artrite periferica.

Altri scenari clinici caratterizzanti la PsA sono l'entesite e la dattilite. L'uso dei cDMARDs in queste condizioni particolari non è stato adeguatamente studiato in RCT [73] e solo alcune LG, quali GRAPPA e SIR, li raccomandano nelle forme più gravi di dattilite, soprattutto se associate ad una malattia periferica attiva, prima di ricorrere all'uso con biologici [46,55].

È evidente, da quanto descritto, che, per quanto riguarda la terapia con DMARDs tradizionali, in letteratura esistono evidenze limitate sull'efficacia di questi farmaci in pazienti affetti da PsA. Tuttavia, le raccomandazioni internazionali raccomandano il MTX come prima scelta terapeutica. In alternativa la LEF, in caso di prevalente impegno articolare o la SSZ, in assenza di manifestazioni cutanee importanti o la CSA se presente un coinvolgimento cutaneo clinicamente rilevante [46,49].

I cDMARDs (Tabella 2), dunque, rappresentano il trattamento di fondo della PsA ma richiedono, comunque, un monitoraggio molto frequente, sia prima di iniziare la terapia che durante la stessa, in alcuni casi anche a cadenza mensile (emocromo, funzionalità epatica e renale in particolare), per i numerosi effetti collaterali che possono indurre [74]. Possono essere associati, infatti, a tossicità severe tra cui epatotossicità, nefrotossicità, teratogenicità, ad un aumentato rischio di infezioni, linfomi e neoplasie e ad un numero elevato di eventi avversi che richiedono comunque un monitoraggio frequente [75-77].

Quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci cDMARDs è stata inadeguata, in soggetti adulti con artrite psoriasica attiva e progressiva, è indicato il trattamento **con farmaci biologici, anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL-12/IL-23 e, recentemente, anche anti-IL-17.**

**I farmaci biologici anti-TNF- $\alpha$**  attualmente disponibili in Italia per il trattamento della PsA sono cinque:

1. **adalimumab**, anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1) [33];
2. **etanercept**, proteina di fusione costituita dalla porzione extracellulare del recettore p75 per il TNF- $\alpha$  associato al frammento Fc di una IgG1 umana [79];
3. **infliximab**, anticorpo monoclonale chimerico, umano-murino [80];
4. **golimumab**, anticorpo monoclonale ricombinante umano (IgG1 $\kappa$ ) prodotto da una linea cellulare di ibridomi murini [81];
5. **certolizumab pegol**, frammento Fab' di anticorpo ricombinante umanizzato diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ) espresso in Escherichia Coli e coniugato con polietilenglicole (PEG). Questo farmaco è stato approvato in Italia, per l'uso della PsA, solo recentemente [82],

TABELLA 9

DMARDS ATTUALMENTE DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELLA PSA (MODIFICATO DA OLIVIERI I. ET AL. 2014)			
FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE	POSOLOGIA	EFFETTI COLLATERALI E RISCHI
<b>METOTREXATO (MTX)</b>	Azione anti-metabolita, anti-infiammatoria ed immunosoppressiva, mediante azione antagonista dell'acido folico e conseguente inibizione della formazione dei cofattori enzimatici necessari alla sintesi purinica e pirimidinica	5-25 mg/settimana (per via orale, sottocutanea o intramuscolare)	Nausea, diarrea e altri effetti gastrointestinali, aumento delle transaminasi; fibrosi polmonare, fibrosi epatica, teratogenicità, aumentato rischio di citopenie (anemia macrocitica, leucopenia)
<b>LEFLUNOMIDE (LEF)</b>	Inibizione dell'attivazione e della proliferazione delle cellule T mediante inibizione della sintesi delle pirimidine	20 mg/die (per os)	Diarrea, alopecia, epigastralgie, ipertransaminasemia, epatossicità, mielotossicità, teratogenicità, ipertensione arteriosa
<b>SULFASALAZINA (SSZ)</b>	Azione anti-infiammatoria e antimicrobica. La SSZ produce un metabolita attivo, l'acido 5-aminosalicilico, in grado di inibire gli enzimi Ciclossigenasi responsabili della sintesi di mediatori infiammatori quali prostaglandine, prostaciline e trombossani, e sopprimendo, principalmente, la produzione delle citochine pro-infiammatorie IL-1 e TNF (78).	1-3 g /die (per os)	Leucopenia, piastrinopenia, cefalea, ipertransaminasemia, reazioni cutanee, cambiamenti di umore, disturbi gastrointestinali, proteinuria, azospermia
<b>CICLOSPORINA (CSA)</b>	Azione immunosoppressiva mediante inibizione della trascrizione dei geni delle citochine nei linfociti T	3-5 mg/kg/die (per os)	Nefrotossicità, ipertensione arteriosa

per cui l'esperienza nel suo utilizzo in PsA è ancora piuttosto limitata.

Si tratta di molecole proteiche di grandi dimensioni che non penetrano all'interno della cellula e per tale motivo si distinguono dalla maggior parte dei farmaci convenzionali. In quanto proteine, sono molecole immunogene che possono indurre una risposta anticorpale che nel tempo può essere causa di una riduzione dell'efficacia. Questi farmaci si sono dimostrati efficaci rispetto al placebo nel controllare a 12 settimane la sintomatologia articolare e cutanea, nonché le limitazioni funzionali, nei pazienti con PsA non *responder* ai farmaci convenzionali. Inoltre, questi farmaci sembrano rallentare la progressione del danno articolare valutato all'RX, a 24 settimane [57,83]. La maggior parte di questi farmaci biologici, in aggiunta, ha dati a lungo

termine su efficacia, sicurezza e inibizione del danno radiografico in questa patologia [84-88], portando ad un loro largo utilizzo nella pratica clinica quotidiana del reumatologo che ha in cura pazienti affetti da PsA. Non sono ad oggi disponibili studi clinici di confronto diretto fra adalimumab, etanercept, infliximab e golimumab che consentano di definire la superiorità di un farmaco rispetto all'altro in termini di efficacia e sicurezza. Non ci sono pertanto criteri forti per decidere con quale farmaco anti-TNF- $\alpha$  iniziare il primo trattamento nella PsA. Secondo le raccomandazione SIR [55], esistono alcuni elementi clinici di cui tenere conto nella scelta del farmaco nel singolo paziente, ovvero:

- *rischio di riattivazione della malattia tubercolare*: in questo caso il farmaco anti-TNF- $\alpha$  che si è dimostrato

più sicuro è etanercept seguito da adalimumab o infliximab;

- *malattia infiammatoria intestinale*: nel caso in cui la PsA si associ ad una malattia infiammatoria intestinale saranno da preferire gli anti-TNF- $\alpha$  che si sono dimostrati efficaci e che presentano l'indicazione registrata per entrambe le patologie (infliximab e adalimumab; golimumab per la colite ulcerosa);
- *manifestazioni oculari (uveiti, scleriti, etc.)*: infliximab e adalimumab sono i farmaci con prove di efficacia in presenza di tali complicanze [89].

Secondo le raccomandazioni EULAR, in caso di interessamento cutaneo prevalente, non è raccomandato l'uso di etanercept rispetto agli altri anti-TNF- $\alpha$  [49].

In tabella 3 vengono riportate le indicazioni,

relative al trattamento della PsA, registrate per i farmaci biologici descritti.

Questi farmaci, inoltre, possono essere usati da soli o in associazione con i cDMARDs, in particolare con il MTX [91].

Etanercept, adalimumab e golimumab possono essere somministrati in monoterapia, senza quindi essere associati a MTX; infliximab in monoterapia è indicato solo in caso di intolleranza o controindicazione al MTX o se la sua indicazione è esclusivamente dermatologica.

Si segnala, peraltro, lo sviluppo di perdita di efficacia in seguito all'impiego prolungato di alcuni farmaci anti-TNF- $\alpha$  [92]: ciò comporta la necessità o di un incremento del dosaggio somministrato, con conseguente aumento del costo della terapia, oppure del passaggio ad un secondo o a un terzo inibitore del TNF- $\alpha$ , con comprovata riduzione dell'efficacia dovuta ai

TABELLA 10

 INDICAZIONI PER LA PSA REGISTRATE PER I FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF- $\alpha$  (90)

FARMACO BIOLOGICO	INDICAZIONI
<b>ADALIMUMAB</b>	Trattamento della artrite psoriasica attiva e progressiva in soggetti adulti quando la risposta a precedenti trattamenti con farmaci anti-reumatici modificanti la malattia (DMARDs) è stata inadeguata. Adalimumab riduce la percentuale di progressione del danno articolare periferico associato, rilevato attraverso radiografie, in pazienti affetti da sottogruppi poliarticolari simmetrici della malattia e migliora la funzionalità fisica.
<b>ETANERCEPT</b>	Trattamento della artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Etanercept ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.
<b>INFLIXIMAB</b>	Trattamento della artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con DMARDs. Infliximab deve essere somministrato: in associazione con MTX o singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al MTX o per i quali esso sia controindicato. Ha mostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica e di ridurre il tasso di progressione del danno alle articolazioni periferiche, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.
<b>GOLIMUMAB</b>	Singolarmente o in associazione con MTX, è indicato per il trattamento della artrite psoriasica in fase attiva e progressiva, negli adulti, qualora sia stata inadeguata la risposta a precedenti trattamenti con farmaci antireumatici che modificano la malattia (DMARDs). Golimumab ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno articolare periferico, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi di malattia poliarticolare simmetrica e di migliorare la funzionalità fisica.
<b>CERTOLIZUMAB PEGOL</b>	In combinazione con MTX, è indicato per il trattamento della artrite psoriasica attiva negli adulti quando la risposta alla precedente terapia con DMARDs sia risultata inadeguata. Può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza al MTX o quando un trattamento continuativo con MTX sia inappropriato.

consecutivi switch di terapia.

Negli ultimi anni, sulla base dei progressi scientifici relativi all'immunopatogenesi della PsA, nuovi farmaci biologici sono stati studiati per il trattamento di questa patologia. Fra questi, vi è un farmaco anti-IL12/IL23, **ustekinumab**, anticorpo monoclonale IgG interamente umano, prodotto in una linea cellulare di mieloma murino usando la tecnica del DNA ricombinante. Ad oggi, questo farmaco trova indicazione, oltre che per la PsA [93], anche per il trattamento della PsO [39,94]. Studi recenti [95,96] hanno documentato che pazienti con PsA attiva, compresi quelli pretrattati con gli inibitori del TNF- $\alpha$ , se trattati con ustekinumab, presentano miglioramenti significativi del quadro clinico articolare. È stato dimostrato, infatti, che a 24 settimane ustekinumab ha ridotto significativamente segni e sintomi di malattia articolare nei pazienti trattati, rispetto al gruppo placebo. Inoltre, il farmaco ha contribuito al miglioramento della sintomatologia anche alla settimana 52 di trattamento. Tuttavia, in pazienti con psoriasi cutanea, sono stati riportati casi di mancato spegnimento di riacutizzazioni preesistenti di PsA nonché il coinvolgimento infiammatorio di nuove articolazioni, durante la somministrazione di ustekinumab [97,98]. Ad oggi, non è chiaro se questi episodi debbano essere considerati come eventi avversi o come prova di inefficacia del farmaco. Ad ogni modo, ustekinumab viene proposto, da solo o in associazione a MTX, per il trattamento della PsA attiva, come possibile opzione terapeutica alternativa per i pazienti che non abbiano risposto adeguatamente alla terapia con i DMARDs convenzionali [99].

Recentemente un altro farmaco, **secukinumab**, è stato approvato per il trattamento della PsA con Determina n. 1423/2016 del 26 Ottobre 2016 [9]. Secukinumab è un anticorpo monoclonale IgG1/ $\kappa$  completamente umano che lega selettivamente e neutralizza la citochina proinfiammatoria IL-17A, secreta principalmente dai linfociti T helper 17 [100].

In diversi trials [101,102] condotti su pazienti con PsA è stato dimostrato che questo farmaco migliora i segni cutanei ed ungueali di malattia, nonché la sintomatologia articolare, inibendo anche la progressione del relativo danno evidenziabile all'esame radiografico.

In Tabella 4 sono riportate le principali caratteristiche dei farmaci biologici attualmente disponibili per il trattamento della PsA.

Sebbene la terapia biologica sia efficace per

il trattamento della PsA, questa è associata a numerose limitazioni legate in modo particolare alla sicurezza e alla tollerabilità. Le limitazioni nell'utilizzo dei biologici sono dovute a controindicazioni tra cui: pregresse infezioni da *Mycobacterium tuberculosis*, altre infezioni serie e infezioni opportunistiche, scompenso cardiaco di grado severo, e altre avvertenze particolari tra cui la possibilità di insorgenza di infezioni gravi, neoplasie, linfomi, infezioni fungine, malattie demielinizzanti, riattivazione del virus dell'epatite B e sindrome lupus-like [74].

Pertanto, è fondamentale, prima di iniziare il trattamento con i suddetti farmaci, escludere la presenza di malattie infettive latenti o pregresse come ad esempio la tubercolosi o le infezioni da virus dell'epatite B e/o C. Fino ad oggi sono stati curati con farmaci biologici migliaia di pazienti ed è dimostrata la loro sicurezza di impiego nel breve-medio periodo. Tuttavia, le infezioni, sostenute dalla depressione della risposta immunitaria, cui è anche legata l'efficacia terapeutica, sono l'effetto collaterale più frequente. Nella maggior parte dei casi sono infezioni non gravi, risolvibili con adeguata terapia farmacologica, ma è dimostrato anche un rischio aumentato di infezioni severe [103]. Un altro possibile effetto collaterale è rappresentato dalle reazioni di intolleranza durante la somministrazione dei farmaci: arrossamento, prurito e gonfiore nella sede di iniezione sottocute e crisi vasomotorie durante l'infusione endovenosa rappresentano un motivo di sospensione della terapia, anche se in un limitato numero di casi. In alcuni soggetti che assumono farmaci biologici è stata osservata la comparsa nel siero di autoanticorpi (soprattutto ANA e anti-DNA) in bassa concentrazione, che solo in una minoranza dei casi si associa a manifestazioni tipiche di una malattia autoimmune. In corso di terapia con farmaci anti-TNF- $\alpha$  sono stati anche osservati, molto raramente, sviluppo e riattivazione di malattie neurologiche, casi di peggioramento di scompenso cardiaco congestizio e altre alterazioni ematologiche, quali, ad esempio, trombocitopenia, neutropenia, ipercoagulabilità, pancitopenia ed anemia aplastica [104-106].

Alla luce degli effetti collaterali e dei rischi associati a questi farmaci, è necessario che il loro utilizzo nella pratica clinica sia preceduto da uno screening per valutarne, nel singolo paziente, la possibilità d'uso, nonché un attento e periodico monitoraggio. In particolare deve essere monitorata la possibile insorgenza di

infezioni, compresa la tubercolosi, di altre malattie autoimmuni, di tumori (linfomi) e di malattie neurologiche demielinizzanti. Sono

quindi farmaci molto efficaci ma che richiedono esperienza nel loro uso e un monitoraggio attento e scrupoloso [107].

TABELLA 11

FARMACI BIOLOGICI ATTUALMENTE DISPONIBILI PER IL TRATTAMENTO DELLA PsA (MODIFICATO DA OLIVIERI I. ET AL. 2014)

FARMACO	MECCANISMO D'AZIONE	DOSAGGIO	VIA DI SOMMINISTRAZIONE
<b>INFLIXIMAB</b>	Inibizione del TNF- $\alpha$	5 mg/kg in <i>infusione endovenosa</i> di 2 ore seguita da successive infusioni alla 2a e alla 6a settimana, successivamente ogni 8 settimane.	Endovena
<b>ETANERCEPT</b>	Inibizione del TNF- $\alpha$	25 mg due volte a settimana o 50 mg una volta a settimana	Sottocute
<b>ADALIMUMAB</b>	Inibizione del TNF- $\alpha$	40 mg ogni 2 settimane.	Sottocute
<b>GOLIMUMAB</b>	Inibizione del TNF- $\alpha$	50 mg (o 100 mg nei pazienti con un peso corporeo > 100 kg) una volta al mese	Sottocute
<b>CERTOLIZUMAB PEGOL</b>	Inibizione del TNF- $\alpha$	400 mg alle settimane 0, 2 e 4. Successivamente 200 mg ogni 2 settimane	Sottocute
<b>USTEKINUMAB</b>	Inibizione delle IL12/IL23	45 mg (o 90 mg nei pazienti con un peso corporeo > 100 kg) alla settimana 0, poi dopo 4 settimane, e successivamente ogni 12 settimane	Sottocute
<b>SECUKINUMAB</b>	Inibizione della IL17A	<p>- Per i pazienti con <i>concomitante psoriasi a placche di grado da moderato a severo o che hanno risposto in modo inadeguato alla terapia con anti-TNF-<math>\alpha</math></i>: 300 mg (due iniezioni sottocutanee da 150 mg) alle settimane 0, 1, 2 e 3, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile dalla settimana 4;</p> <p>- Per gli altri pazienti: 150 mg per iniezione sottocutanea alle settimane 0, 1, 2 e 3, seguito da un dosaggio di mantenimento mensile dalla settimana 4.</p>	Sottocute

Ricordiamo, inoltre, che tra i farmaci attualmente oggetto di studio per il trattamento della PsA vi sono ulteriori **inibitori dell'IL-17**, interleuchina coinvolta nella patogenesi della psoriasi e della PsA [108], quali:

- un anticorpo monoclonale che ha come target il recettore dell'IL-17, il **brodalumab**: in uno studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato documentato un miglioramento, alla 12 settimana di trattamento, della sintomatologia articolare in pazienti affetti da PsA, sottoposti a dosi sottocutanee di 140 mg e 280 mg, rispetto al gruppo placebo [109]
- e un agente biologico che blocca l'IL-17: **ixekizumab** [110].

I bDMARDs che agiscono sui pathways dell'IL12/23 e dell'IL17 sono stati recentemente riportati in letteratura come farmaci clinicamente efficaci nel trattamento della PsA [111] e le ultime Linee Guida EULAR [49] li raccomandano nei pazienti con artrite periferica non responsivi al trattamento con csDMARDs e dove la terapia con biologici anti-TNF- $\alpha$  risulterebbe inappropriata, intendendo con tale dicitura popolazioni di soggetti con storia di infezioni, comorbidità e/o contrari alla terapia con anti-TNF- $\alpha$ .

Tra i DMARDs di ultima generazione vi sono, così come definiti dalle Linee Guida EULAR del 2015 [49], i tsDMARDs, tra cui ricordiamo un inibitore della PDE4 (apremilast) ed un inibitore delle JAK chinasi (tofacitinib) [111]. apremilast, che agisce inibendo la fosfodiesterasi 4, si è dimostrato efficace nel trattamento della PsA [111] e le Linee Guida EULAR ne raccomandano l'uso nei pazienti con artropatia periferica non responsivi al trattamento con csDMARDs e nei quali la terapia con bDMARDs è risultata non appropriata [49].

I farmaci sopracitati vengono menzionati anche nelle recentissime Linee Guida GRAPPA e raccomandati nel trattamento delle diverse manifestazioni cliniche della PsA. In particolare,

apremilast viene raccomandato nell'algoritmo terapeutico GRAPPA dopo i DMARDs e/o i farmaci biologici, in tutti i sottogruppi di pazienti, eccetto quelli con malattia assiale [46].

Oltre ai farmaci già descritti ve ne sono altri in studio, finalizzati alla cura dei pazienti con PsA [100], tra cui ricordiamo: **abatacept** (proteina di fusione, prodotta con tecnologia del DNA ricombinante, che riduce la proliferazione delle cellule T e la produzione di citochine infiammatorie), **rituximab** (anticorpo monoclonale, anti-CD20, che agisce sui linfociti B, inducendone deplezione) e **tocilizumab** (anticorpo monoclonale che inibisce l'IL-6).

## CONCLUSIONI

L'approccio alla terapia della PsA è certamente legato all'estensione ed alla gravità della malattia e comprende terapie topiche, fototerapia, terapie sistemiche orali non biologiche e biologiche. La resistenza al trattamento in forme anche localizzate o un impatto significativo sul benessere psico-fisico e sociale del paziente costituiscono comunque motivo per un rapido passaggio all'utilizzo di una terapia sistemica orale o di un farmaco biotecnologico.

Come si evince da quanto descritto, anche per l'artrite psoriasica lo scenario terapeutico risulta essere composto da una serie di farmaci diversi che vengono utilizzati in rapporto alle manifestazioni cliniche della malattia ed alla severità della stessa, nonché alla mancata risposta ad altri tipi di trattamento. E', inoltre, evidente che le prospettive terapeutiche per questa patologia sono, ad oggi, ottimistiche, pur se molto ancora dovrà essere approfondito e dimostrato. Indubbiamente, la ricerca scientifica, attuale e futura, permetterà l'introduzione di nuove molecole e di nuove strategie terapeutiche, al fine di contribuire ad una migliore e sempre più personalizzata cura dei pazienti affetti da queste importanti ed invalidanti patologie.

## Bibliografia

- [1] Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(Suppl 2):3-11
- [2] Gisondi P, Cazzaniga S 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:e30-41
- [3] Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *British Journal of*

- Dermatology. 2008; 159(4):895-902
- [4] Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Archives of Dermatology*. 2009; 145(4):379-382
- [5] National Institute for Health and Clinical Excellence. Psoriasis. Assessment and management of psoriasis. National Clinical Guideline Centre – October 2012
- [6] Regione Campania. DECRETO n. 26 del 14.03.2012. Terapia della Psoriasi, dell'artrite psoriasica, dell'Artrite Reumatoide, della Spondilite Anchilosante, delle Spondiloartriti Indifferenziate e delle Malattie Croniche Infiammatorie del Tratto Intestinale. Disponibile sul sito: <http://burc.regione.campania.it>
- [7] Mrowietz U, Kragballe K et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res* 2011;303(1):1-10
- [8] Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Linea Guida 25 - Il trattamento della Psoriasi nell'adulto. Maggio 2013. Data di aggiornamento: giugno 2016
- [9] Determina n. 731/2016 del 25 maggio 2016. Classificazione del medicinale per uso umano «Cosentyx», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. GU Serie Generale n.133 del 9-6-2016.
- [10] Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R; American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):643-59
- [11] Lebwohl M, Ortonne JP et al. Calcitriol ointment 3 µg/g is safe and effective over 52 weeks for the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. *Cutis* 2009;83:205-212
- [12] Highton A, Quell J. Calcipotriene ointment 0.005% for psoriasis: a safety and efficacy study. Calcipotriene Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:67-72
- [13] Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *BrJ Dermatol* 2002; 146 : 351–364]
- [14] White S, Vender R, Thaçi D, Haverkamp C, Naeyaert JM, Foster R, Martinez Escribano JA, Cambazard F, Bibby A. Use of calcipotriene cream (Dovonex cream) following acute treatment of psoriasis vulgaris with the calcipotriene/betamethasone dipropionate two-compound product (Taclonex): a randomized, parallel-group clinical trial. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(3):177-84
- [15] Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000 Apr 8;320(7240):963-7. Review [van de Kerkhof PC. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):73-7
- [16] Prignano F, Buggiani G, Lotti T. Clinical evaluation of topical tacalcitol efficacy in extending the remission period between nb-UVB phototherapy cycles in psoriatic patients. *Acta Biomedica* 2009;80:51-56
- [17] Bailey E, Ference EH et al. Combination treatments for psoriasis. A systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012;148(4):511-22
- [18] Koo JY, Lowe NJ, Lew-Kaya DA, Vasilopoulos AI, Lue JC, Sefton J, et al. Tazarotene plus UVB phototherapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:821-8
- [19] Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, Barker J, Bos JD, Burmester GR, Chimenti S, Dubertret L, Eberlein B, Erdmann R, Ferguson J, Girolomoni G, Gisondi P, Giunta A, Griffiths C, Hönigsmann H, Hussain M, Jobling R, Karvonen SL, Kemeny L, Kopp I, Leonardi C, Maccarone M, Menter A, Mrowietz U, Naldi L, Nijsten T, Ortonne JP, Orzechowski HD, Rantanen T, Reich K, Reytan N, Richards H, Thio HB, van de Kerkhof P, Rzany B. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Oct;23 Suppl 2:1-70
- [20] Wolff K, Gschnait F, Honigsmann H, Konrad K, Parrish JA, Fitzpatrick TB. Phototesting and dosimetry for photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1977;96:1-10
- [21] Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb A, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jan;62(1):114-35.
- [22] National Institute for Health and Care Excellence. Evidence Update 68 – Psoriasis. A summary of selected new evidence relevant to NICE clinical guideline 153 'The assessment and management of psoriasis', November 2014

- [23] Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JY, Lebwohl M, Lim HW, Van Voorhees AS, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):451-85
- [24] Maza A, Montaudié H et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):19-27
- [25] Robert N, Wong GW, Wright JM. Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007893
- [26] Montaudié H, Sbidian E et al. Methotrexato in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):12-8
- [27] Yélamos O, Puig L. Systemic metotrexato for the treatment of psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2015 May;11(5):553-63
- [28] Sbidian E, Maza A et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(Suppl 2):28-33.
- [29] Borghi A, Corazza M, Bertoldi AM, Caroppo F, Virgili A. Low-dose acitretin in treatment of plaque-type psoriasis: descriptive study of efficacy and safety. *Acta Derm Venereol*. 2015 Mar;95(3):332-6
- [30] Ormerod AD, Campalani E et al. British Association of Dermatologists guidelines on the efficacy and use of acitretin in dermatology. *Br J Dermatol* 2010;162(5):952-63
- [31] Constantin MM, Poenaru E, Constantin T, Poenaru C, Purcarea VL, Mateescu BR. Biological therapies in moderate and severe psoriasis: perspectives and certainties. *J Med Life*. 2014;7 Spec No. 2:15-7. Review.
- [32] Tracey D, Klareskog L, Sasso EH. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008; 117: 244-279.
- [33] Menter A, Tyring SK, Gordon K. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 106-115.
- [34] Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Canadian Psoriasis Guidelines Committee. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 16: 241-251
- [35] Vena GA, Cassano N et al. Efficacy of etanercept for the treatment of psoriasis: an overview of the Italian clinical experience from the real-life setting and independent studies. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2012;34(6):901-6
- [36] Gniadecki R, Kragballe K, Dam TN, Skov L. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol*. 2011; 164:1091-6
- [37] Bagel J, Lynde C, Tyring S. Moderate to severe plaque psoriasis with scalp involvement: a randomized, double-blind, placebo controlled study of etanercept. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67:86-92
- [38] Kimball AB, Gordon KB, Fakhrazadeh S. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the PHOENIX 1 trial through up to 3 years. *Br J Dermatol*. 2012; 166: 861-872
- [39] Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008; 371: 1665-1674
- [40] European Medicines Agency (EMA). Stelara®: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf) (Ultimo accesso: ottobre 2015)
- [41] European Medicines Agency (EMA). Cosentyx®: riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/003729/WC500183129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003729/WC500183129.pdf) (Ultimo accesso: ottobre 2015)
- [42] Rich P, Sigurgeirsson B, Thaci D, Ortonne JP, Paul C, Schopf RE, Morita A, Roseau K, Harfst E, Guettner A, Machacek M, Papavassilis C. Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol*. 2013 Feb;168(2):402-11
- [43] Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, Reich K, Griffiths CE, Papp K, Puig L, Nakagawa H, Spelman L, Sigurgeirsson B, Rivas E, Tsai TF, Wasel N, Tyring S, Salko T, Hampele I, Notter M, Karpov A, Helou S, Papavassilis C; ERASURE Study Group; FIXTURE Study Group. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two

- phase 3 trials. *N Engl J Med.* 2014 Jul 24;371(4):326-38
- [44] Tausend W, Downing C, Tyring S. Systematic review of interleukin-12, interleukin-17, and interleukin-23 pathway inhibitors for the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: ustekinumab, briakinumab, tildrakizumab, guselkumab, secukinumab, ixekizumab, and brodalumab. *J Cutan Med Surg.* 2014 May-Jun;18(3):156-69. Review
- [45] Sign, Guideline 121
- [46] Laura C Coates, Arthur Kavanaugh, Philip J. Mease, Enrique R. Soriano, M Laura Acosta-Felquer, April W Armstrong, Wilson Bautista-Molano, Wolf-Henning Boehncke, Willemina Campbell, Alberto Cauli, Luis Espinoza, Oliver FitzGerald, Dafna D. Gladman, Alice B. Gottlieb, Philip S. Helliwell, M. Elaine Husni, Thorvardur Love, Ennio Lubrano, Neil J McHugh, Peter Nash, Alexis Ogdie-Beatty, Ana-Maria Orbai, Andrew Parkinson, Denis O'Sullivan, Cheryl F Rosen, Sergio Schwartzman, Evan Siegel, Sergio Toloza, William Tuong and Christopher T. Ritchlin. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA): Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis 2015. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jan DOI 10.1002/art.39573
- [47] Saber TP et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? *Arthritis Res Ther* 2010;12:R94
- [48] Cantini F et al. Frequency and duration of clinical remission in patients with peripheral psoriatic arthritis requiring secondline drugs. *Rheumatology* 2008; 7:872-6
- [49] L Gossec, J S Smolen, S Ramiro, M de Wit, M Cutolo, M Dougados, P Emery, R Landewé, S Oliver, D Aletaha, N Betteridge, J Braun, G Burmester, J D Cañete, N Damjanov, O FitzGerald, E Haglund, P Helliwell, T K Kvien, R Lories, T Luger, M Maccarone, H Marzo-Ortega, D McGonagle, I B McInnes, I Olivieri, K Pavelka, G Schett, J Sieper, F van den Bosch, D J Veale, J Wollenhaupt, A Zink, D van der Heijde. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1-12. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337
- [50] Ignazio Olivieri, Salvatore D'Angelo, Carlo Palazzi and Angela Padula. Advances in the management of psoriatic arthritis. *Nature Reviews- Rheumatology*, July 2014
- [51] Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, Feldman SR, Lebwohl M, Koo JYM, Van Voorhees AS, Elmets CA, Leonardi CL, Beutner KR, Bhushan R, and Menter A. American Academy Dermatology (AAD). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:851-64
- [52] Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults. Edinburgh: SIGN; 2010
- [53] Coates L et al. The 2012 BSR and BHPR guideline for the treatment of psoriatic arthritis with biologics. *Rheumatology* 2013;52:1754-57
- [54] Braun J et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:896-904
- [55] C. Salvarani, N. Pipitone, A. Marchesoni, F. Cantini, A. Cauli, E. Lubrano, L. Punzi, R. Scarpa, A. Spadaro, M. Matucci-Cerinic, I. Olivieri. Recommendations for the use of biologic therapy in the treatment of psoriatic arthritis: update from the Italian Society for Rheumatology. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl. 66): S28-S41)
- [56] Jaana T. Joensuu, Saara Huoponen, Kalle J. Aaltonen, Yrjö T. Konttinen, Dan Nordström, Marja Blom. The Cost-Effectiveness of Biologics for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *PLOS ONE*, March 17, 2015
- [57] Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, Hensor EM, FitzGerald O, Winthrop K, van der Heijde D, Emery P, Smolen JS, Marzo-Ortega H. A systematic literature review of conventional and biologic drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence informing the EULAR recommendations for the management of Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012 Mar; 71 (3):319-26
- [58] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Farmaci anti-infiammatori non steroidei non selettivi. Online on [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)
- [59] Kivitz AJ, Espinoza LR, Sherrer YR, et al. A comparison of the efficacy and safety of celecoxib 200 mg and celecoxib 400 mg once daily in treating the signs and symptoms of psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007 ; 37 : 164 – 73
- [60] Borer JS, Simon LS. Cardiovascular and gastrointestinal effects of COX-2 inhibitors and NSAIDs: achieving a balance. *Arthritis Res Ther* 2005; 7 (Suppl 4): S14 – 22
- [61] Strand V. Are COX-2 inhibitors preferable to non-selective non-steroidal antiinflammatory drugs in patients with risk of cardiovascular events taking low-dose aspirin? *Lancet* 2007; 370 : 2138 – 51
- [62] Enrique Roberto Soriano, Maria Laura Acosta-Felquer, Phat Luong, Liron Caplan. Pharmacologic treatment of psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis with traditional biologic and non-

- biologic DMARDs. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 28 (2014) 793e806
- [63] Jones G et al. Interventions for treating psoriatic arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 3
- [64] Fraser AD et al. A randomised, double blind, placebo control led, multicentre trial of combination therapy with metotrexato plus ciclosporin in patients with active psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:859–64
- [65] Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of metotrexato in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(8):1368-77
- [66] Kaltwasser JP et al. Efficacy and Safety of Leflunomide in the Treatment of Psoriatic Arthritis and Psoriasis. *Arthritis & Rheumatism* 2004;50(6):1939–50
- [67] Behrens F et al. Leflunomide in Psoriatic Arthritis: Results From a Large European Prospective Observational Study. *Arthr Care Res* 2013; 65(3):464-70
- [68] Mease, P. J. Measures of psoriatic arthritis: Tender and Swollen Joint Assessment, Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI), Modified Nail Psoriasis Severity Index (mNAPSI), Mander/Newcastle Enthesitis Index (MEI), Leeds Enthesitis Index (LEI), Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC), Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesis Score (MASSES), Leeds Dactylitis Index (LDI), Patient Global for Psoriatic Arthritis, Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Quality of Life (PsAQOL), Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT F), Psoriatic Arthritis Response Criteria (PsARC), Psoriatic Arthritis Joint Activity Index (PsAJAI), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), and Composite Psoriatic Disease Activity Index (CPDAI). *Arthritis Care Res.* (Hoboken) 63, (Suppl. 11) S64–S85 (2011)
- [69] Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* 1999;25: 1957\_61
- [70] Gupta AK, Grober JS, Hamilton TA. Sulfasalazine therapy for psoriatic arthritis: a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1995;22:894\_8
- [71] DoQuyen Huynh<sup>1</sup> and Arthur Kavanaugh<sup>2</sup> Psoriatic arthritis: current therapy and future approaches Review. [www.rheumatology.oxfordjournals.org](http://www.rheumatology.oxfordjournals.org) August 14, 2014
- [72] Spadaro A et al. Comparison of cyclosporine A and metotrexato in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:589–93; \_\_\_Salvarani C et al. A Comparison of Cyclosporine, Sulfasalazine, and Symptomatic Therapy in the Treatment of Psoriatic Arthritis. *J Rheumatol* 2001;28;2274-82
- [73] Shawn Rose, Sergio Toloza, Wilson Bautista-Molano and Philip S. Helliwell, on behalf of the GRAPPA Dactylitis Study Group. Comprehensive Treatment of Dactylitis in Psoriatic Arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2014; 41:11
- [74] L Gossec, J S Smolen, C Gaujoux-Viala, Z Ash, H Marzo-Ortega, D van der Heijde, O FitzGerald, D Aletaha, P Balint, D Boumpas, J Braun, F C Breedveld, G Burmester, J D Cañete, M de Wit, H Dagfi nrud, K de Vlam, M Dougados, P Helliwell, A Kavanaugh, T K Kvien, R Landewé, T Luger, M Maccarone, D McGonagle, N McHugh, I B McInnes, C Ritchlin, J Sieper, P P Tak, G Valesini, J Vencovsky, K L Winthrop, A Zink, P Emery. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis* 2012;71:4–12
- [75] Helliwell PS, Taylor WJ. Treatment of psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis with disease modifying drugs – comparison of drugs and adverse reactions. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 472 – 6
- [76] Curtis JR, Beukelman T, Onofrei A, et al. Elevated liver enzyme tests among patients with rheumatoid arthritis or psoriatic arthritis treated with metotrexato and/or leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 43 – 7
- [77] Paola Cipriani, Piero Ruscitti, Francesco Carubbi, Vasiliki Liakouli and Roberto Giacomelli. Methotrexato: an old new drug in autoimmune disease *Expert Rev. Clin. Immunol.* 1–12 (2014).
- [78] Joshi P, Dhaneshwar SS. An update on disease modifying antirheumatic drugs. *Inflamm Allergy Drug Targets.*2014;13(4):249-61
- [79] Philip J. Mease, Alan J. Kivitz, Francis X. Burch, Evan L. Siegel, Stanley B. Cohen, Peter Ory, David Salonen, Joel Rubenstein, John T. Sharp, and Wayne Tsuji. Etanercept Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 50, No. 7, July 2004, pp 2264–2272
- [80] Alice B. Gottlieb, Robert Evans, Shu Li, Lisa T. Dooley, Cynthia A. Guzzo, Daniel Baker, Mohan Bala, Colleen W. Marano and Alan Menter. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:534-42

- [81] Kavanaugh A et al. Golimumab, a New Human Tumor Necrosis Factor Antibody, Administered Every Four Weeks as a Subcutaneous Injection in Psoriatic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009;60 (4):976–86
- [82] Mease PJ, Fleischmann R, Deadhar AA et al. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24 week results of a phase 3 double-blind randomized placebo controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73:233\_7
- [83] Thorlund K et al. Antitumor necrosis factor (TNF) drugs for the treatment of psoriatic arthritis: an indirect comparison meta-analysis. *Biologics:Targets and Therapy* 2012;6 417–27
- [84] Mease PJ, Ory P, Sharp JT, Ritchlin CT, Van den Bosch F, Wellborne F, Birbara C, Thomson GT, Perdok RJ, Medich J, Wong RL, Gladman DD. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: 2-year data from the Adalimumab Effectiveness in Psoriatic Arthritis Trial (ADEPT). *Ann Rheum Dis*. 2009 May;68(5):702-9
- [85] Antoni CE, Kavanaugh A, van der Heijde D, Beutler A, Keenan G, Zhou B, Kirkham B, Tutuncu Z, Burmester GR, Schneider U, Furst DE, Molitor J, Keystone E, Gladman DD, Manger B, Wassenberg S, Weier R, Wallace DJ, Weisman MH, Kalden JR, Smolen JS. Two-year efficacy and safety of infliximab treatment in patients with active psoriatic arthritis: findings of the Infliximab Multinational Psoriatic Arthritis Controlled Trial (IMPACT). *J Rheumatol*. 2008 May;35(5):869-76. Epub 2008 Mar 15
- [86] Mease PJ, Kivitz AJ, Burch FX, Siegel EL, Cohen SB, Ory P, Salonen D, Rubenstein J, Sharp JT, Dunn M, Tsuji W. Continued inhibition of radiographic progression in patients with psoriatic arthritis following 2 years of treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2006 Apr;33(4):712-21. Epub 2006 Feb 1
- [87] Arthur Kavanaugh, Iain B McInnes, Philip Mease, Gerald G Krueger, Dafna Gladman, Désirée van der Heijde, Yiying Zhou, Jiandong Lu, Jocelyn H Leu, Neil Goldstein, Anna Beutler. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 5 years of subcutaneous golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of a randomised, placebo-controlled trial (the GO-REVEAL study). *Ann Rheum Dis* 2014;73:1689–1694
- [88] Arthur Kavanaugh, Désirée van der Heijde, Anna Beutler, Dafna Gladman, Philip Mease, Gerald G. Krueger; Iain B. McInnes, Philip Helliwell, Laura C. Coates, Stephen Xu MS. Patients with psoriatic arthritis who achieve minimal disease activity in response to golimumab therapy demonstrate less radiographic progression: results through 5 years of the randomized, placebo-controlled, GO-REVEAL study. *Arthritis Care & Research*, Mar 03, 2015
- [89] Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT: Do tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3248-52
- [90] RCP [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
- [91] Behrens F, Cañete JD, Olivieri I, van Kuijk AW, McHugh N, Combe B. Tumour necrosis factor inhibitor monotherapy vs combination with MTX in the treatment of PsA: a systematic review of the literature. *Rheumatology (Oxford)*. 2015 May;54(5):915-26
- [92] Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther* 2009 ; 11 : R52
- [93] Johnsson HJ, McInnes IB. Interleukin-12 and interleukin-23 inhibition in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):115-8
- [94] Kim A Papp, Richard G Langley, Mark Lebwohl, Gerald G Krueger, Philippe Szapary, Newman Yeilding, Cynthia Guzzo, Ming-Chun Hsu, Yuhua Wang, Shu Li, Lisa T Dooley, Kristian Reich, for the PHOENIX 2 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–84
- [95] Iain B McInnes, Arthur Kavanaugh, Alice B Gottlieb, Lluís Puig, Proton Rahman, Christopher Ritchlin, Carrie Brodmerkel, Shu Li, Yuhua Wang, Alan M Mendelsohn, Mittie K Doyle, on behalf of the PSUMMIT 1 Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet* 2013; 382: 780–89
- [96] Christopher Ritchlin, Proton Rahman, Arthur Kavanaugh, Iain B McInnes, Lluís Puig, Shu Li, Yuhua Wang, Yaung-Kaung Shen, Mittie K Doyle, Alan M Mendelsohn, Alice B Gottlieb, on behalf of the PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebocontrolled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann*

- Rheum Dis 2014;73:990-999
- [97] Stamell, E. F., Kutner, A., Viola, K. & Cohen, S. R. Ustekinumab associated with flares of psoriatic arthritis. *JAMA Dermatol.* 149, 1410-1413 (2013)
- [98] de Souza, A., Ali-Shaw, T., Reddy, S. M., Fiorentino, D. & Strober, B. E. Inflammatory arthritis following ustekinumab treatment for psoriasis: a report of two cases. *Br. J. Dermatol.* 168, 210-212 (2013)
- [99] McKeage K. Ustekinumab: a review of its use in psoriatic arthritis. *Drugs.* 2014 Jun;74(9):1029-39
- [100] Eun Jin Kang and Arthur Kavanaugh. Psoriatic arthritis: latest treatments and their place in therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 2015, Vol. 6(4) 194-203
- [101] Gottlieb, A., Mease, P., McInnes, I., Kirkham, B., Kavanaugh, A., Rahman, P. et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, significantly reduces psoriasis burden in patients with psoriatic arthritis: results from a phase 3 randomized controlled trial. *Arthritis (ACR meeting Abstract)* 66: S233, 2014
- [102] Mease, P., McInnes, I., Kirkham, B., Kavanaugh, A., Rahman, P., Van der Heijde, D. et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, improves active psoriatic arthritis and inhibits radiographic progression: efficacy and safety data from a phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *ACR Meeting*, 14-19 November, Boston, MA, 2014
- [103] Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Jun;64(6):1035-50
- [104] van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5(10):531-41
- [105] Kaltsonoudis E, Voulgari PV, Konitsiotis S, Drosos AA. Demyelination and other neurological adverse events after anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev.* 2014 Jan;13(1):54-8
- [106] Bessissow T, Renard M, Hoffman I, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Review article: non-malignant haematological complications of anti-tumour necrosis factor alpha therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Aug;36(4):312-23
- [107] Francesco Caso, Luisa Costa, Antonio Del Puente & Raffaele Scarpa. Psoriatic arthritis and TNF inhibitors: advances on effectiveness and toxicity. *Expert Opin. Biol. Ther.* (2015) 15(1): 1-2
- [108] Patel, D. D., Lee, D. M., Kolbinger, F. & Antoni, C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann. Rheum. Dis.* 72 (Suppl. 2) 116-123, 2013
- [109] Mease, P.J. et al. Brodalumab, an anti-IL17RA monoclonal antibody, in psoriatic arthritis. *N. Engl. J. Med.* 12, 2295-2306, 2014
- [110] US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* (online) <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01695239> (2014)
- [111] Sofia Ramiro, Josef S Smolen, Robert Landewé, Désirée van der Heijde, Maxime Dougados, Paul Emery, Maarten de Wit, Maurizio Cutolo, Susan Oliver, Laure Gossec. Pharmacological treatment of psoriatic arthritis: a systematic literature review for the 2015 update of the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1-9



# Apremilast, aspetti clinici (efficacia, safety, tollerabilità)

Matteo Raponi

Apremilast (Otezla) è un inibitore a basso peso molecolare della fosfodiesterasi 4 (PDE4), che agisce a livello intracellulare modulando una rete di mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori, somministrato per via orale.

## INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Apremilast è indicato per il trattamento:

- della psoriasi cronica a placche da moderata a severa 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);
- della artrite psoriasica attiva, da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs – DMARD), in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD [1].

## MECCANISMO D'AZIONE E FARMACODINAMICA

Le vie di segnalazione intracellulare e le risposte ai fattori ambientali di tutte le cellule dell'organismo, comprese quelle mieloidi, linfoidi e le altre cellule coinvolte nella risposta infiammatoria, sono regolate da secondi messaggeri chiave, come l'adenosina monofosfato ciclico (cAMP) [2]. I livelli intracellulari di cAMP sono strettamente controllati dall'enzima adenilato ciclasi, che promuove la formazione di cAMP, e dalle fosfodiesterasi (PDE), che costituiscono, mediante l'idrolisi enzimatica, l'unico mezzo di

degradazione di cAMP.

Quando le concentrazioni intracellulari di cAMP sono elevate, la via di trasmissione del segnale infiammatorio viene attenuata. Al contrario, quando i livelli di cAMP sono ridotti, l'espressione dei mediatori infiammatori aumenta [3].

Alla luce del ruolo centrale della PDE4 nella regolazione dei mediatori infiammatori, la ricerca scientifica si è focalizzata su farmaci in grado di esercitare un'azione modulatrice su questa sottofamiglia di enzimi. Sono stati sviluppati, quindi, inibitori della PDE4, una classe di molecole dal basso peso molecolare, che hanno dimostrato effetti antinfiammatori in diversi modelli preclinici e clinici di varie malattie infiammatorie croniche, tra cui la psoriasi (Pso), l'artrite psoriasica (PsA), la dermatite atopica e le malattie infiammatorie intestinali [2].

Nei mammiferi esistono undici distinte famiglie di PDE selettive per cAMP e/o cGMP (PDE 1-11), la PDE4 è cAMP-specifica ed è la fosfodiesterasi dominante all'interno delle cellule infiammatorie.

La PDE4 è inoltre espressa in altre cellule coinvolte nell'eziopatogenesi di psoriasi e artrite psoriasica, quali i cheratinociti, le cellule dell'endotelio vascolare e i sinoviociti.

Pertanto, l'inibizione della PDE4 appare essere un bersaglio ideale per inibire la produzione di citochine pro-infiammatorie in questa condizione [4-6].

Apremilast agisce legandosi al sito catalitico della PDE4, bloccando in questo modo la degradazione di cAMP e determinando la *down regulation* di diversi marcatori proinfiammatori [7].

Apremilast è un inibitore della PDE4 estremamente selettivo; è stato, infatti, dimostrato come l'azione inibitoria esercitata da apremilast sulla PDE4 sia dalle 279 alle 40.000 volte più elevata rispetto a quella esercitata sulle altre PDE [7].

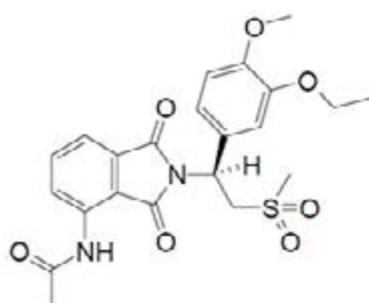
L'innalzamento del cAMP, indotto da apremilast, provoca l'attivazione del pathway della protein-chinasi A (PKA) e il ripristino dell'asse inibitorio Csk/Lck, determinando la fosforilazione del fattore di trascrizione CREB (*cAMP response element-binding protein*) ed inducendo così la trascrizione di geni per la sintesi di citochine ad azione anti-infiammatoria quali IL-10.

L'espressione del TNF- $\alpha$  è invece determinata principalmente dal fattore di trascrizione del NF-kB, quest'ultimo meccanismo è inibito dall'elevazione del cAMP, a causa della competizione tra CREB e la subunità NF-kB p65 nel combinarsi con la *CREB-binding protein*, proteina che si lega direttamente alla sequenza di DNA TATA box del promotore del gene corrispondente iniziandone la trascrizione.

In sintesi, l'inibizione della PDE4 indotta da apremilast aumenta i livelli intracellulari di cAMP; l'elevazione del cAMP inibisce a sua volta la trascrizione genica NF-kB-dipendente di citochine pro-infiammatorie quali TNF- $\alpha$ , IL-23, IL-17, mentre aumenta l'espressione genica CREB-dipendente di citochine ad azione prevalentemente anti-infiammatoria come IL-10 [2,3,78].

FIGURA 1

## STRUTTURA DI APREMILAST



Fonte: Man HW, Schafer P, Wong LM, et al. Discovery of (S)-N-[2-[1-(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonylethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl] acetamide (apremilast), a potent and orally active phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor-alpha inhibitor [8]

In studi clinici condotti in pazienti con Pso, apremilast ha ridotto lo spessore della lesione cutanee, l'infiltrazione di cellule infiammatorie e l'espressione dei geni pro-infiammatori, inclusi quelli per ossido nitrico sintasi inducibile (iNOS), IL-12/IL-23p40, IL-17A, IL-22 e IL-8 [1,10].

In studi clinici condotti in pazienti con

PsA, apremilast ha modulato significativamente, senza inibire completamente, i livelli plasmatici di IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , MMP-3 e TNF- $\alpha$ . Dopo 40 settimane di trattamento con apremilast, sono stati registrati una riduzione dei livelli di proteine plasmatiche di IL-17 e IL-23 e un aumento di IL-10 [1,3].

## EFFICACIA

## Psoriasi

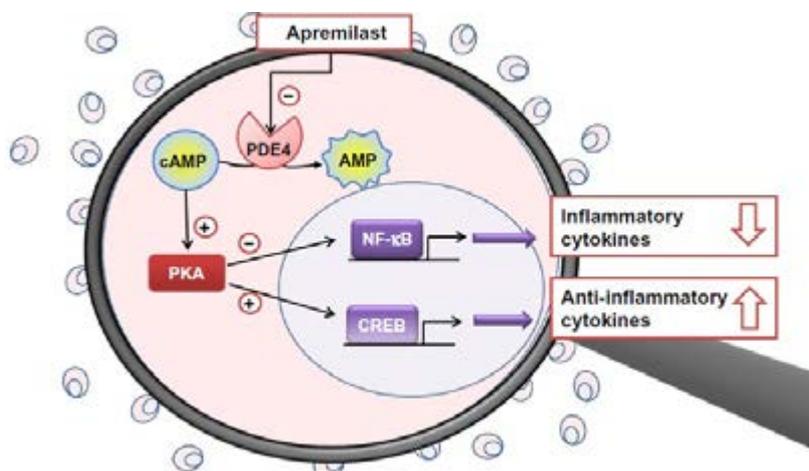
L'efficacia di apremilast è stata valutata in due studi multicentrici di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2), e in uno studio multicentrico di fase IIIb, randomizzato, in doppio cieco con doppio mascheramento, controllato versus etanercept e placebo (LIBERATE, PSOR-10) [11,12].

Negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2 sono stati arruolati in totale 1.257 pazienti di età  $\geq 18$  anni, con psoriasi a placche da moderata a grave da almeno 6 mesi e che presentavano un coinvolgimento  $\geq 10\%$  della superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA), punteggio  $\geq 12$  del *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI), valutazione globale statica da parte del medico (*static Physician Global Assessment*, sPGA)  $\geq 3$  (moderata o grave) e che erano candidati alla fototerapia o alla terapia sistemica. Ai pazienti arruolati sono state permesse le vaccinazioni con vaccini vivi nel corso dello studio e non è stato richiesto il test con PPD o QuantiFERON<sup>®</sup> per la tubercolosi latente prima di iniziare la terapia [13,14].

Il punteggio PASI medio al basale, nella popolazione degli studi ESTEEM 1 e 2, era 19,07 (mediana 16,80) e la percentuale di pazienti con punteggio sPGA di 3 (moderato) e 4 (grave) al basale era rispettivamente del 70,0% e 29,8%, con un coinvolgimento della BSA medio al basale del 25,19% (mediana 21,0%). Circa il 30% di tutti i pazienti era stato sottoposto a precedente fototerapia e il 54% aveva ricevuto una precedente terapia sistemica convenzionale e/o biologica per il trattamento della psoriasi (inclusi fallimenti del trattamento), con il 37% sottoposto a precedente terapia sistemica convenzionale e il 30% sottoposto a precedente terapia biologica. Circa un terzo dei pazienti non aveva ricevuto precedente fototerapia, terapia sistemica convenzionale o biologica. In totale,

FIGURA 2

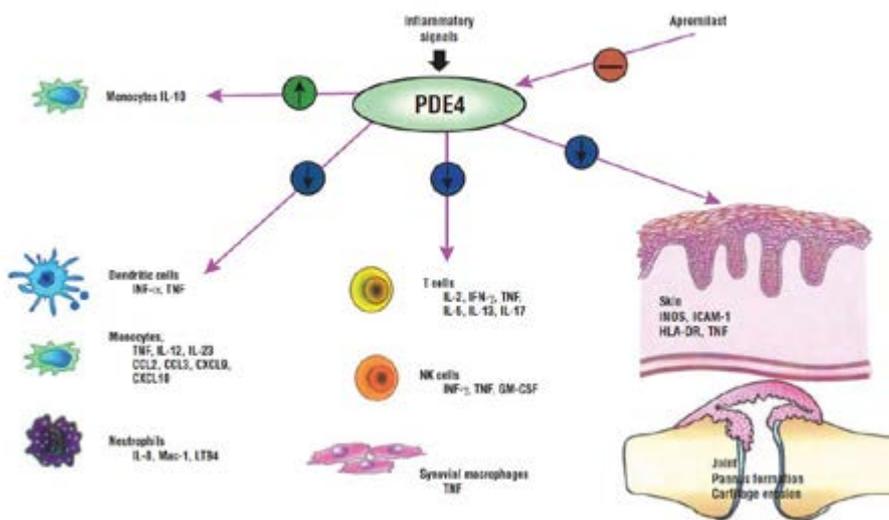
MECCANISMO DI AZIONE DI APREMILAST



Fonte: Cauli A, Porru G, Piga M, Vacca A, Dessole G, Mathieu A. 2014 Clinical potential of apremilast in the treatment of psoriatic arthritis [9]

FIGURA 3

ESPRESSIONE E RUOLO DELLA PDE4 E DI APREMILAST



Fonte: Samrao A, Berry TM, Goshi R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults [6]

il 18% dei pazienti aveva un'anamnesi positiva per PsA [1].

Le caratteristiche al basale dei due gruppi sono riportate, nello specifico nella Tabella 1 [15].

Questi studi hanno avuto un disegno simile fino alla settimana 32. In entrambi gli studi, infatti, i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 2:1 ad apremilast 30 mg BID o al placebo per 16 settimane (fase controllata verso placebo), mentre dalla settimana 16 alla settimana 32 tutti i pazienti

hanno ricevuto apremilast 30 mg BID (fase di mantenimento). Nella prima settimana il dosaggio di apremilast veniva titolato, raggiungendo la dose target al giorno 6.

Durante la fase di sospensione dal trattamento randomizzato (dalla settimana 32 alla 52), i pazienti originariamente randomizzati ad apremilast che avevano conseguito una riduzione di almeno il 75% nel punteggio PASI (PASI-75) (ESTEEM 1) o una riduzione del 50% del punteggio PASI (PASI-50) (ESTEEM

TABELLA 1

## CARATTERISTICHE DEI DUE BRACCI DELLO STUDIO AL BASALE

	ESTEEM 1 and 2 (Pooled)	
	Placebo n=419	Apremilast 30 mg BID n=836
Age, mean, years	46.2	45.6
Male, n (%)	294 (70.2)	555 (66.4)
BMI, mean, kg/m <sup>2</sup>	31.1	31.1
Duration of plaque psoriasis, mean, years	18.7	19.2
PASI score (0-72), mean	19.6	18.8
PASI >20, n (%)	136 (32.5)	239 (28.6)
BSA, mean, %	26.1	24.8
BSA >20%, n (%)	229 (54.7)	409 (48.9)
sPGA = 4 (severe), n (%)	138 (32.9)	236 (28.2)
ScPGA score ≥3, n (%)	282 (67.3)	550 (65.8)
NAPSI score for target nail, mean*	4.3	4.2
Prior systemic therapy (conventional +/- or biologic), n (%)	223 (53.2)	458 (54.8)
Prior conventional systemic therapy, n (%)	155 (37.0)	318 (38.0)
Prior biologic therapy, n (%)	124 (29.6)	254 (30.4)

\*Patients with nail psoriasis (NAPSI ≥1) at baseline. The n reflects the number of patients who were randomized; actual number of patients available for each end point may vary. Data reflect the full analysis set. Pooled N=1,255. BMI=body mass index; NAPSI=Nail Psoriasis Severity Index; ScPGA=Scalp Physician Global Assessment.

Fonte: Reich K, Papp K, Gordon K, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled Safety Analysis of Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials (ESTEEM 1 and 2) [15]

2) sono stati nuovamente randomizzati alla settimana 32 al placebo o ad apremilast 30 mg BID. Successivamente i pazienti nuovamente randomizzati al placebo, nel caso avessero perso la risposta PASI-75 (ESTEEM 1) o il 50% del miglioramento PASI alla settimana 32 rispetto al basale (ESTEEM 2), venivano nuovamente trattati con apremilast 30 mg BID. I pazienti che non avevano conseguito una risposta PASI-75 in ESTEEM 1 o una risposta PASI-50 in ESTEEM 2 alla settimana 32, o che erano stati inizialmente randomizzati al placebo, hanno continuato a ricevere apremilast fino alla settimana 52. Per questi pazienti, a giudizio del curante è stato consentito l'utilizzo di terapie topiche per la Pso e/o fototerapia, in aggiunta al trattamento con apremilast 30 mg BID. L'uso di corticosteroidi topici a bassa potenza su viso, ascelle e inguine e di shampoo a base di catrame e/o preparati per il cuoio capelluto contenenti acido salicilico era consentito per tutta la durata degli studi (Figura 4) [1].

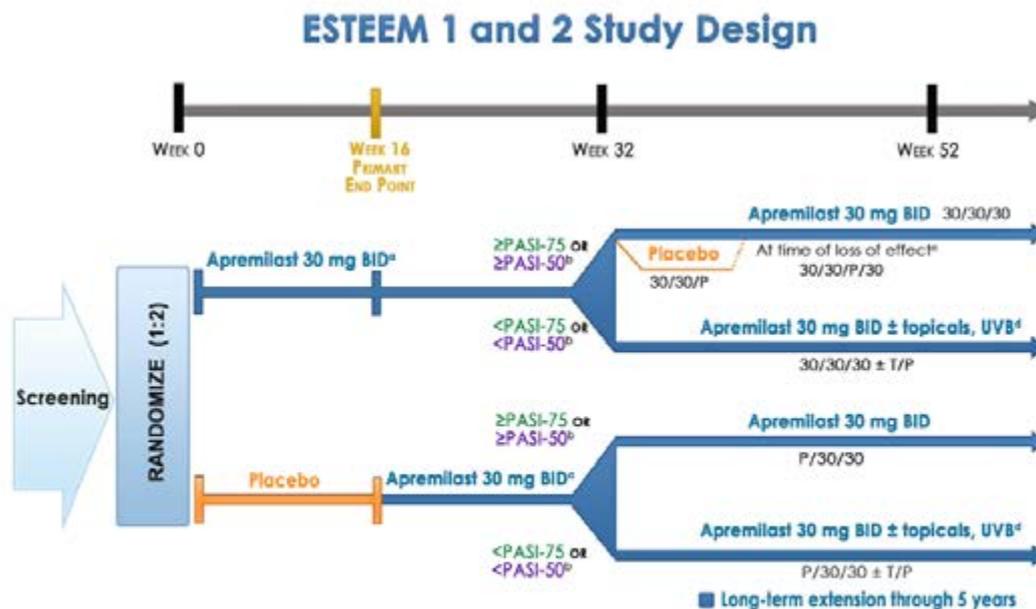
In entrambi gli studi, l'endpoint primario era stato identificato nella percentuale di pazienti che raggiungevano la risposta PASI-

75 alla settimana 16. L'endpoint secondario principale era costituito dalla percentuale di pazienti che raggiungeva un punteggio sPGA di "cute clear (completamente priva di lesioni)" (0) o "cute almost clear (quasi completamente priva di lesioni)" (1) alla settimana 16. Altre valutazioni secondarie di efficacia includevano: variazione della superficie corporea affetta da psoriasi (BSA), efficacia su aree "difficili da trattare" (unghie cuoio capelluto, superfici palmoplantari), riduzione del prurito misurato mediante scala VAS, variazione dell'indice DLQI di qualità della vita, questionario sulla salute SF-36 e recupero della produttività lavorativa [16,17].

La percentuale di pazienti che hanno conseguito risposte PASI-50, -75 e -90 e un punteggio sPGA di "cute clear" (0) o "cute almost clear" (1) è presentata nella seguente Tabella 2. Il trattamento con apremilast ha prodotto un miglioramento significativo della psoriasi a placche da moderata a grave, come dimostrato dalla percentuale di pazienti con risposta PASI-75 alla settimana 16, rispetto al placebo. Alla settimana 16 si era evidenziato

FIGURA 4

DISEGNO DEGLI STUDI ESTEEM 1 E 2



Fonte: Gooderham M, Papp K. Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on apremilast [11]

anche un miglioramento clinico misurato dalle risposte sPGA, PASI-50 e PASI-90. Inoltre, il trattamento con apremilast ha dimostrato un beneficio in diverse manifestazioni della psoriasi, quali prurito, onicopatia, coinvolgimento del cuoio capelluto e criteri relativi alla qualità della vita [1].

Nello studio ESTEEM 1 dopo 16 settimane una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel braccio apremilast 30 mg BID, rispetto al gruppo placebo, ha raggiunto l'endpoint primario di risposta PASI-75 (33,1% vs 5,3%) e gli endpoint secondari sPGA 0-1 (miglioramento completo o quasi completo) con una riduzione di almeno 2 punti rispetto al basale (21,7 vs 3,9), riduzione della BSA (-47,8% vs -6,94%), PASI-50 (58,7% vs 17,0%) e PASI-90 (9,8% vs 0,4%) sempre con  $p < 0,0001$  [16,17].

In ESTEEM 2 dopo 16 settimane, il 28,8% nel braccio apremilast 30 mg BID contro il 5,8% del braccio placebo ha raggiunto la risposta PASI-75 e una percentuale significativamente maggiore di pazienti rispetto al gruppo placebo ha raggiunto gli endpoint secondari sPGA 0-1 (20,4% vs 4,4%), riduzione della BSA (-48,5% vs -6,14%), PASI-50 (55,5% vs 19,7%) con  $p < 0,0001$  e PASI-90 (8,8% vs 1,5%,  $p = 0,0042$ ) [14,16,17].

Il beneficio clinico di apremilast è stato inoltre dimostrato in diversi sottogruppi, definiti

in base agli aspetti demografici al basale e alle caratteristiche cliniche della malattia al basale (inclusi durata della psoriasi e pazienti con anamnesi positiva per artrite psoriasica). Il beneficio clinico di apremilast è stato dimostrato anche indipendentemente dal precedente utilizzo di terapie farmacologiche per la Pso e dalla risposta a precedenti trattamenti per la Pso. Tassi di risposta simili sono stati osservati in tutti gli intervalli di peso. Tutto questo non rende necessari eventuali aggiustamenti posologici [18].

Il miglioramento dell'indice PASI compariva precocemente nel corso del trattamento con apremilast con una differenza significativa rispetto al placebo evidente a partire dalla settimana 2 [14,16,17].

Inoltre, i pazienti che raggiungevano una risposta PASI-75 alla settimana 32 tendevano a mantenerla nel lungo termine (PASI medio 80,5% alla settimana 52 nei pazienti che raggiungevano un PASI 75 alla settimana 32 nello studio ESTEEM 1). In entrambi gli studi, il miglioramento percentuale medio del PASI rispetto al basale è rimasto stabile durante la fase di sospensione dal trattamento randomizzato, per i pazienti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 (Tabella 3).

Nello studio ESTEEM 1, circa il 61%

TABELLA 2

RISPOSTA CLINICA ALLA SETTIMANA 16 NEGLI STUDI ESTEEM 1 ED ESTEEM 2 (FAS<sup>a</sup> LOCF<sup>b</sup>)

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	Placebo	30 mg BID APR*	Placebo	30 mg BID APR*
<b>N</b>	282	562	137	274
<b>PASI<sup>c</sup> 75, n (%)</b>	15 (5,3)	186 (33,1)	8 (5,8)	79 (28,8)
<b>sPGA<sup>d</sup> "cute chiara" o "cute quasi chiara", n (%)</b>	11 (3,9)	122 (21,7)	6 (4,4)	56 (20,4)
<b>PASI 50, n (%)</b>	48 (17,0)	330 (58,7)	27 (19,7)	152 (55,5)
<b>PASI 90, n (%)</b>	1 (0,4)	55 (9,8)	2 (1,5)	24 (8,8)
<b>Variazione percentuale BSA<sup>e</sup> (%), media ± DS</b>	- 6,9 ± 38,95	- 47,8 ± 38,48	- 6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
<b>Variazione del prurito VAS<sup>f</sup> (mm), media ± DS</b>	- 7,3 ± 27,08	- 31,5 ± 32,43	- 12,2 ± 30,94	- 33,5 ± 35,46
<b>Variazione del DLQI<sup>g</sup>, media ± DS</b>	- 2,1 ± 5,69	- 6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
<b>Variazione nell'SF-36 MCS<sup>h</sup>, media ± DS</b>	- 1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

\* p< 0,0001 per apremilast vs placebo, eccetto per PASI 90 e variazione nell'SF-36 MCS in ESTEEM 2, dove i valori erano rispettivamente p=0,0042 e p=0,0078.

<sup>a</sup> FAS = Full Analysis Set (analisi completa)

<sup>b</sup> LOCF = Last Observation Carried forward (ultima osservazione disponibile)

<sup>c</sup> PASI = Psoriasis Area and Severity Index

<sup>d</sup> sPGA = static Physician Global Assessment (valutazione globale statica da parte del medico)

<sup>e</sup> BSA = Body Surface Area (superficie corporea)

<sup>f</sup> VAS = Visual Analog Scale (scala analogica visiva); 0 = migliore, 100 = peggiore

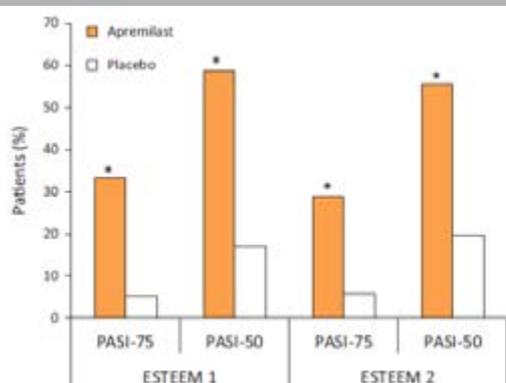
<sup>g</sup> DLQI = Dermatology Life Quality Index (questionario sulla qualità della vita in dermatologia); 0 = migliore, 30 = peggiore

<sup>h</sup> SF-36 MCS = Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary

Fonte: Otezla: EPAR [1]

FIGURA 5

PERCENTUALE DI PAZIENTI TRATTATI CON APREMILAST 30 MG BID O PLACEBO CHE HANNO RAGGIUNTO PASI - 75, PASI - 50 E ALLA SETTIMANA 16



\* p<0.0001 vs. placebo

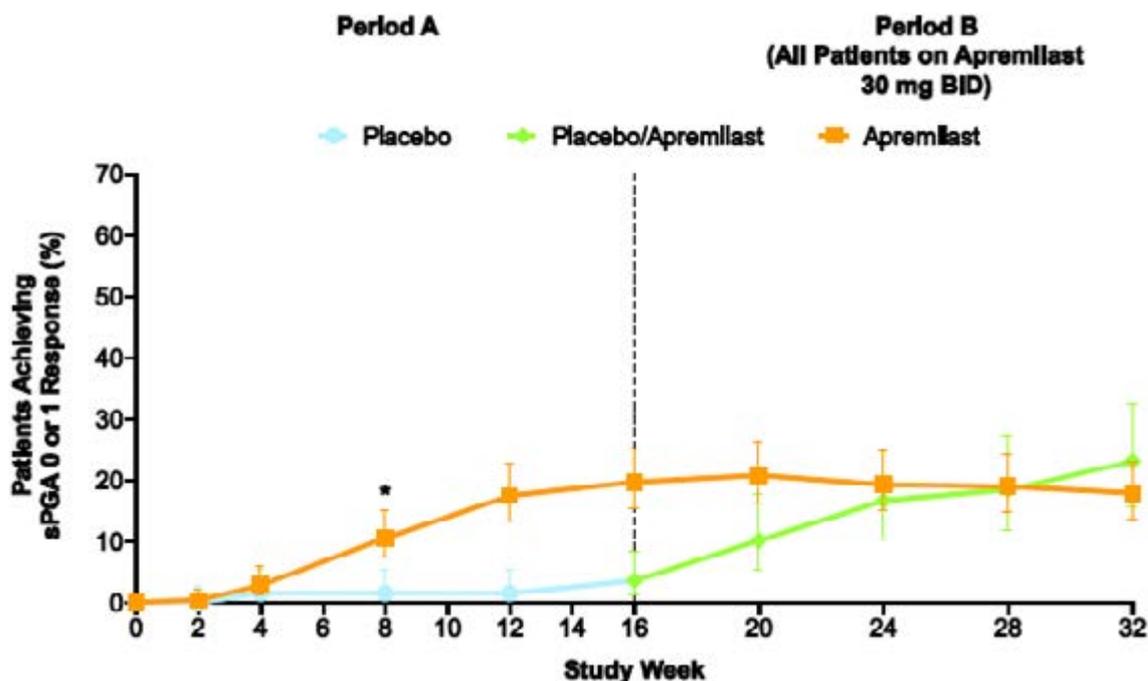
Fonte: Deeks ED. apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis [17]

dei pazienti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 ha avuto una risposta PASI-75 alla settimana 52. Dei pazienti con almeno una risposta PASI-75 che erano stati nuovamente randomizzati al placebo alla settimana 32 durante la fase di sospensione dal trattamento randomizzato, l'11,7% presentava una risposta PASI-75 alla settimana 52. Il tempo mediano alla perdita della risposta PASI-75 tra i pazienti nuovamente randomizzati al placebo è stato di 5,1 settimane.

Nello studio ESTEEM 2, circa l'80,3% dei pazienti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 ha mantenuto una risposta PASI-50 alla settimana 52. Dei pazienti con almeno una risposta PASI-50 che erano stati nuovamente randomizzati al placebo alla settimana 32, il 24,2% presentava una risposta PASI-50 alla settimana 52. Il tempo mediano alla perdita della risposta PASI 50 alla settimana

FIGURA 6

PERCENTUALE DI PAZIENTI TRATTATI CON APREMILAST 30 MG BID O PLACEBO CHE HANNO RAGGIUNTO SPGA 0-1 CON UNA RIDUZIONE DAL BASELINE  $\geq 2$  ALLA SETTIMANA 16 E 32 NELLO STUDIO ESTEEM 2



Fonte: Paul C et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2) [14].

32 è stato di 12,4 settimane.

Dopo la sospensione randomizzata della terapia alla settimana 32, circa il 70% dei pazienti dello studio ESTEEM 1 e il 65,6% dei pazienti dello studio ESTEEM 2 hanno riguadagnato la risposta PASI-75 (ESTEEM 1) o PASI-50 (ESTEEM 2) dopo la ripresa del trattamento con apremilast. In base al disegno dello studio, la durata del ri-trattamento era variabile ed era compresa tra 2,6 e 22,1 settimane.

Nello studio ESTEEM 1, ai pazienti randomizzati ad apremilast all'inizio dello studio che non avevano conseguito una risposta PASI-75 alla settimana 32 è stato consentito di utilizzare terapie topiche concomitanti e/o fototerapia UVB tra le settimane 32 e 52. Di questi pazienti, il 12% ha conseguito una risposta PASI-75 alla settimana 52 con apremilast più trattamento topico e/o fototerapia [1].

Negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, miglioramenti significativi della psoriasi ungueale, misurati in base alla variazione percentuale media rispetto al basale dell'indice di gravità della psoriasi ungueale (*Nail Psoriasis Severity Index, NAPS*), sono stati osservati nei pazienti trattati con apremilast rispetto

ai pazienti trattati con placebo alla settimana 16 (33,3% vs 14,9%,  $p < 0,0001$  e 44,6% vs 18,7%,  $p < 0,0001$  rispettivamente). Ulteriori miglioramenti della psoriasi ungueale sono stati osservati in entrambi gli studi alla settimana 32 nei pazienti trattati continuativamente con apremilast, e alla settimana 52 nei pazienti responder alla settimana 32 (pazienti che raggiungevano un PASI-75 in ESTEEM 1 e PASI-50 in ESTEEM 2) [19].

In aggiunta, lo studio ESTEEM 2 ha evidenziato l'efficacia di apremilast nel migliorare significativamente la psoriasi con localizzazione palmo-plantare (PPGA 0-1 alla settimana 16: 65,4% vs 31,3%,  $P = 0,0315$ ) anche se la differenza tra i gruppi non era significativa in ESTEEM 1. Tuttavia, in entrambi gli studi una percentuale significativamente maggiore ( $p \leq 0,0031$ ) di pazienti trattati con apremilast ha raggiunto un miglioramento  $\geq 2$  punti del punteggio PPPGA rispetto a placebo, indipendentemente dalla severità palmoplantare al baseline [14,16,17].

E' stata eseguita una post hoc analisi dei dati raggruppati provenienti dagli studi di fase IIb (PSOR-005) e dagli studi ESTEEM 1 e 2.

TABELLA 3

PERSISTENZA DELL'EFFETTO TRA I SOGGETTI RANDOMIZZATI AD APR 30 BID ALLA SETTIMANA 0 E NUOVAMENTE RANDOMIZZATI AD APR 30 BID ALLA SETTIMANA 32 E FINO ALLA SETTIMANA 52

	Punto di rilevazione temporale	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Pazienti che hanno raggiunto PASI-75 alla settimana 32	Pazienti che hanno raggiunto PASI-50 alla settimana 32
Variazione percentuale del PASI rispetto al basale, media (%) $\pm$ DS <sup>a</sup>	Settimana 16	-77,7 $\pm$ 20,30	-69,7 $\pm$ 24,23
	Settimana 32	-88 $\pm$ 8,30	-76,7 $\pm$ 13,42
	Settimana 52	-80,5 $\pm$ 12,60	-74,4 $\pm$ 18,91
Variazione del DLQI rispetto al basale, media $\pm$ DS <sup>a</sup>	Settimana 16	-8,3 $\pm$ 6,26	-7,8 $\pm$ 6,41
	Settimana 32	-8,9 $\pm$ 6,68	-7,7 $\pm$ 5,92
	Settimana 52	-7,8 $\pm$ 5,75	-7,5 $\pm$ 6,27
Percentuale di soggetti con PGA della psoriasi del cuoio capelluto (ScPGA) pari a 0 o 1, n/N (%) <sup>b</sup>	Settimana 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Settimana 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Settimana 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

<sup>a</sup> Comprende i soggetti nuovamente randomizzati ad APR 30 BID alla settimana 32 con un valore basale e un valore post basale alla settimana di studio valutata.

<sup>b</sup> N si basa sui soggetti con psoriasi del cuoio capelluto moderata o maggiore al basale che erano stati nuovamente randomizzati ad APR 30 BID alla settimana 32. I soggetti con dati mancanti sono stati calcolati come non-responder.

Fonte: Otezla: EPAR [1]

Questa analisi ha mostrato che un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con apremilast con psoriasi palmoplantare moderata-grave (PPPGA al basale  $\geq$  3) raggiungeva un punteggio 0 (cute priva di lesioni) o 1 (cute quasi priva di lesioni) alla settimana 16 rispetto al placebo (48% vs 27%;  $p=0,021$ ) [20].

Negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, miglioramenti significativi della psoriasi del cuoio capelluto di gravità almeno moderata (definita come *Scalp Psoriasis Physician's Global Assessment*- ScPGA  $\geq$  3), misurati in base alla percentuale di pazienti che raggiungono (ScPGA di 0 (cute priva di lesioni) o 1 (cute quasi del tutto priva di lesioni)) alla settimana 16, sono stati osservati nei pazienti trattati con apremilast, rispetto ai pazienti trattati con placebo ( $p<0,0001$  per entrambi gli studi). Nei due studi una percentuale significativamente superiore di pazienti in trattamento con apremilast, ha ottenuto rispetto a placebo,

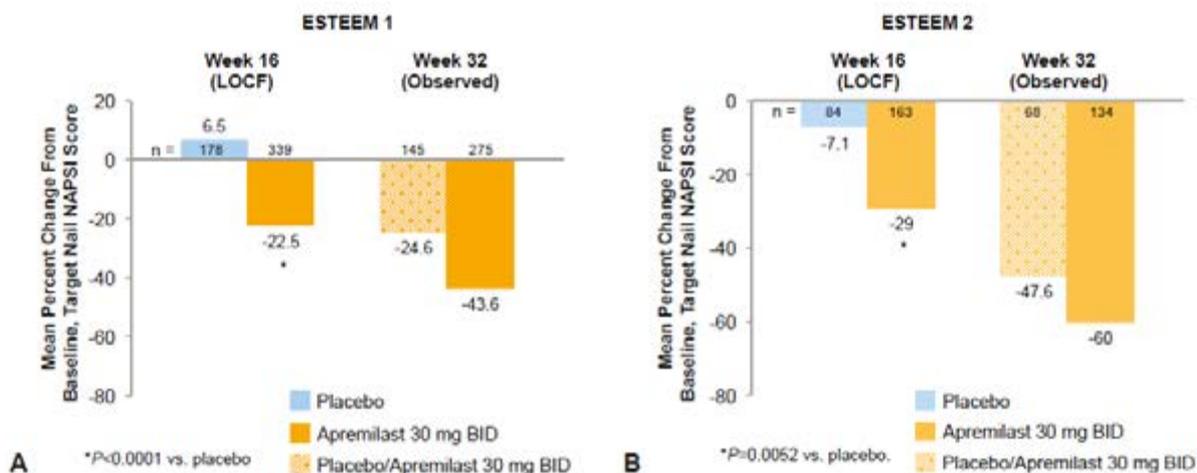
un miglioramento completo o quasi completo della psoriasi del cuoio capelluto alla settimana 16 (ScPGA 0-1: 46,5% vs 17,5%,  $p<0,0001$  in ESTEEM 1; 40,9% vs 17,2%,  $p<0,0001$  in ESTEEM 2). [19] I miglioramenti sono stati in genere mantenuti nei soggetti nuovamente randomizzati ad apremilast alla settimana 32 fino alla settimana 52 (Tabella 3).

Negli studi ESTEEM 1 ed ESTEEM 2, miglioramenti significativi della qualità della vita, misurati in base al DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e all'SF-6v2MCS (*Medical Outcome Study Short Form 36-Item Health Survey, Mental Component Summary*), sono stati dimostrati nei pazienti trattati con apremilast rispetto ai pazienti trattati con placebo (Tabella 2). Inoltre, nello studio ESTEEM 1, un miglioramento significativo dell'indice del *Work Limitations Questionnaire* (WLQ-25) è stato conseguito dai pazienti trattati con apremilast, rispetto al placebo.

Nello studio ESTEEM 1 i pazienti trattati

FIGURA 7

VARIAZIONE PERCENTUALE MEDIA RISPETTO AL BASALE DELL'INDICE DI GRAVITÀ DELLA PSORIASI UNGUEALE (NAPSI) ALLE SETTIMANE 16 E 32 NEI PAZIENTI CON PSORIASI UNGUEALE AL BASALE NEGLI STUDI ESTEEM 1 (A) E ESTEEM 2 (B)



Fonte: Rich P et al. apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2) [19]

con apremilast, infatti, hanno raggiunto alla settimana 16 un riduzione nell'indice DLQI (-6,6 vs -2,1), una attenuazione del prurito (-31,5 mm vs -7,3 mm), un miglioramento del MCS SF-36 (variazione media SF-36 MCS: +2,39 vs -1,02) tutti statisticamente significativi ( $p < 0,0001$ ) rispetto al braccio placebo.

Tali risultati vengono mantenuti e migliorati nel tempo (alla settimana 32: DLQI -7,3, prurito AS -34,5 mm e SF-36 MCS +3). Queste evidenze sono importanti da un punto di vista clinico, poiché per questi parametri le minime differenze clinicamente rilevanti sono rispettivamente per DLQI  $\geq 5$ , prurito VAS  $\geq 10$  mm e MCS SF 36  $\geq 2,5$  [21].

Nello studio ESTEEM 2 alla settimana 16 si è osservato un miglioramento statisticamente maggiore del punteggio AS per il prurito rispetto al basale nei gruppo apremilast rispetto a placebo ( $p < 0,0001$ ), con una riduzione di circa il 50% della severità del prurito. I miglioramenti erano significativi già a partire dalla seconda settimana di trattamento ( $p < 0,001$  vs placebo) [22].

#### Programma clinico di fase IIIb – LIBERATE

Lo studio multicentrico di fase IIIb, internazionale, randomizzato, in doppio cieco con doppio mascheramento, LIBERATE (PSOR-

10) [12] ha valutato l'efficacia e la sicurezza di apremilast vs placebo e la sicurezza del passaggio da etanercept ad apremilast in pazienti naive ai farmaci biologici affetti da psoriasi moderata grave.

Lo studio aveva 3 bracci paralleli per permettere il confronto di apremilast (30 mg per os BID) ed etanercept (50 mg in una iniezione sottocute/settimana) con placebo. Etanercept era stato selezionato perché rappresentava il farmaco anti-TNF- $\alpha$  maggiormente utilizzato per l'indicazione psoriasi nel mondo ed era approvato in tutti i paesi partecipanti allo studio.

I pazienti arruolati sono stati randomizzati 1:1:1 ad apremilast, etanercept, o placebo per 16 settimane.

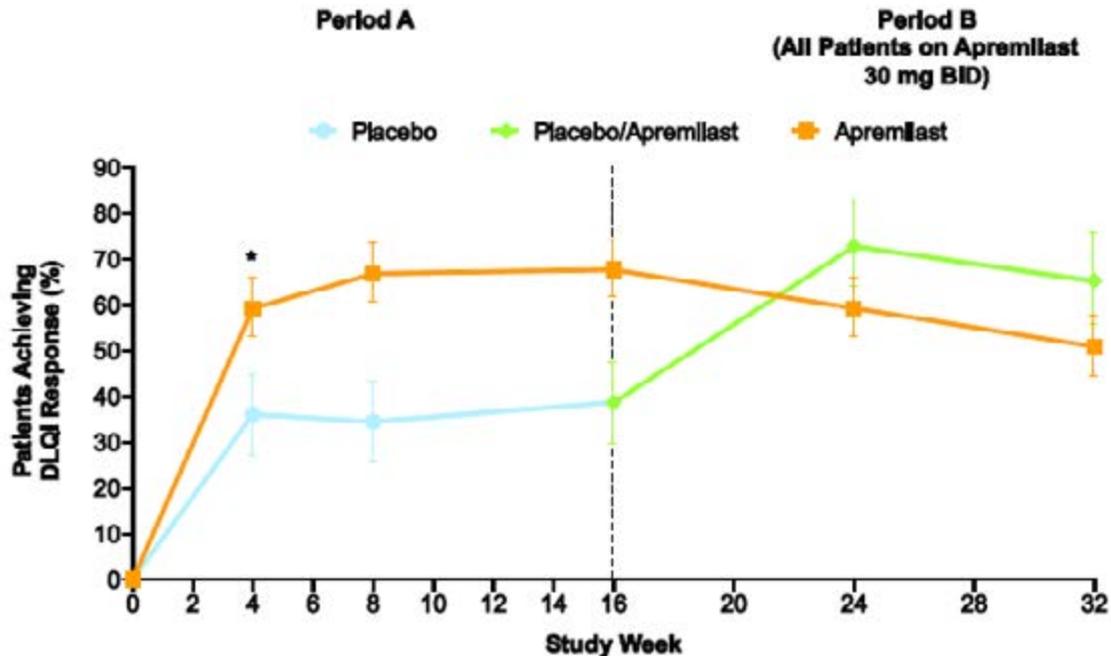
Dopo la settimana 16, i pazienti che ricevevano placebo sono passati ad apremilast 30 mg BID, senza la titolazione iniziale del farmaco; i pazienti in terapia con etanercept sono passati ad apremilast con titolazione dello stesso e i pazienti già in terapia con apremilast hanno continuato il trattamento con la medesima posologia.

Alla settimana 32, per tutti i non-responders ( $< \text{PASI-50}$ ) è stata data la possibilità di aggiungere ad apremilast una terapia topica e/o fototerapia (Figura 10).

I criteri di inclusione dello studio erano: età  $\geq 18$  anni, psoriasi da almeno 12 mesi, PASI score  $\geq 12$ , BSA  $\geq 10\%$  e sPGA  $\geq 3$ , risposta

FIGURA 8

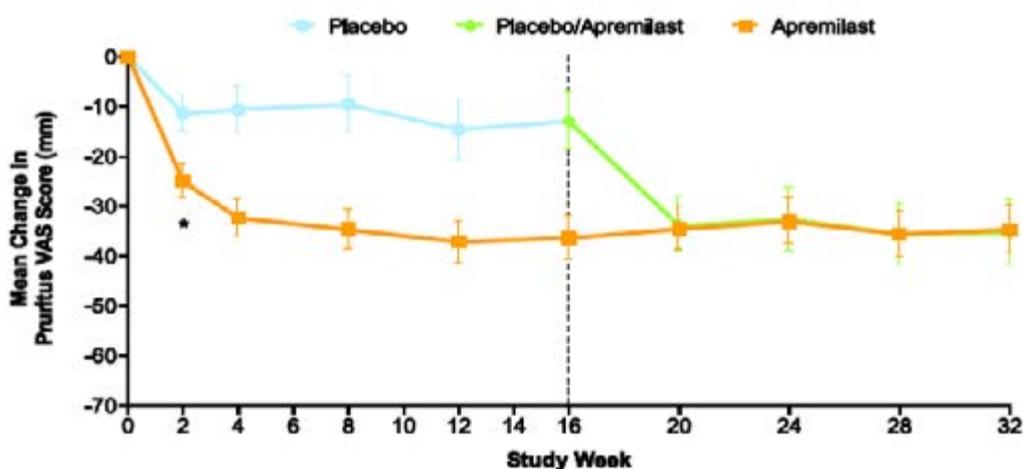
PERCENTUALE DI PAZIENTI CHE HANNO OTTENUTO UNA DIMINUZIONE  $\geq 5$  PUNTI NELLO SCORE DLQI NEI PAZIENTI CON UNO SCORE DLQI AL BASELINE  $> 5$  ALLA SETTIMANA 16 E 32 NELLO STUDIO ESTEEM 2



Fonte: Paul C et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2). [14]

FIGURA 9

RIDUZIONE MEDIA DAL BASELINE DEL PRURITO (SCORE VAS) ALLA SETTIMANA 16 E 32 NELLO STUDIO ESTEEM 2



Fonte: Paul C et al. Efficacy and safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis over 52 weeks: a phase III, randomized controlled trial (ESTEEM 2) [14].

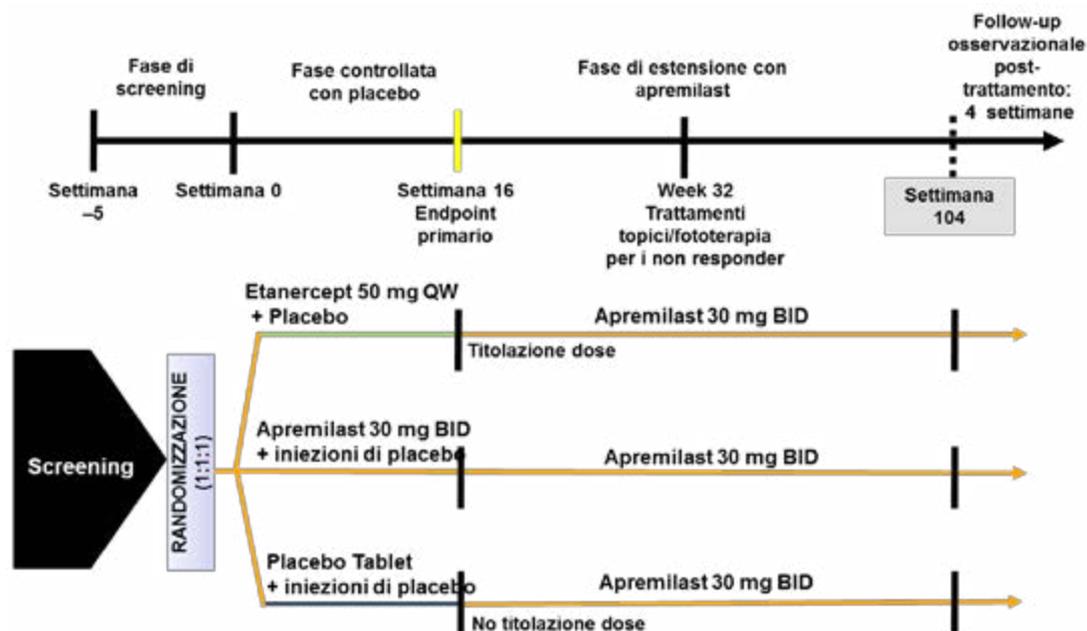
inadeguata, intolleranza o controindicazioni ad almeno una terapia sistemica convenzionale, non precedente esposizione a farmaci biologici ed, infine, essere candidati a giudizio dello sperimentatore a fototerapia o terapia sistemica (incluso etanercept). Il criterio di esclusione

dallo studio era un fallimento al trattamento di tre o più terapie per la psoriasi.

L'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti che raggiungevano una riduzione del 75% del punteggio PASI rispetto al basale nel gruppo apremilast

FIGURA 10

DISEGNO DELLO STUDIO LIBERATE



Fonte: Elaborazione grafica da Gooderham M, Papp K. Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on apremilast. [11]

rispetto al placebo.

Un obiettivo secondario era quello di valutare l'efficacia, misurata come raggiungimento del PASI-75, di etanercept rispetto a placebo alla settimana 16. Il disegno dello studio, però, non aveva la potenza per confrontare direttamente apremilast con etanercept.

Nello studio LIBERATE, apremilast si è dimostrato efficace nel trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave; infatti alla settimana 16, il 39,8% dei pazienti nel braccio apremilast ha raggiunto un PASI  $\geq 75$  vs l'11,9% del gruppo placebo ( $p < 0,0001$ ). Alla settimana 16, il 48,2% dei pazienti nel braccio etanercept ha raggiunto un PASI  $\geq 75$  vs l'11,9% del gruppo placebo ( $p < 0,0001$ ) (Figura 11).

In un'analisi post hoc, la percentuale di pazienti trattati con apremilast che raggiungeva il PASI-75 non è stata significativamente differente rispetto a quella dei pazienti in terapia con etanercept alla settimana 16 ( $p = 0,2565$ ).

Un miglioramento statisticamente significativo del punteggio medio PASI è risultato osservabile a partire dalla settimana 2 di trattamento (Figura 12).

Una percentuale maggiore di pazienti in terapia con apremilast ha raggiunto la risposta PASI-75 alla settimana 32 rispetto

alla settimana 16.

Alla settimana 32, infatti, la risposta PASI-75 è stata raggiunta dal 45,2% dei pazienti nel braccio placebo/apremilast, dal 53% dei pazienti nel gruppo apremilast/apremilast e dal 61,4% dei pazienti nel gruppo etanercept/apremilast.

Alla settimana 52 la risposta PASI è stata mantenuta nei pazienti randomizzati ad apremilast al basale e che hanno continuato apremilast per tutta la fase di estensione (apremilast/apremilast: 52,7%) e nei pazienti passati da etanercept ad apremilast alla settimana 16 (etanercept/apremilast: 57,0%) (Figura 12).

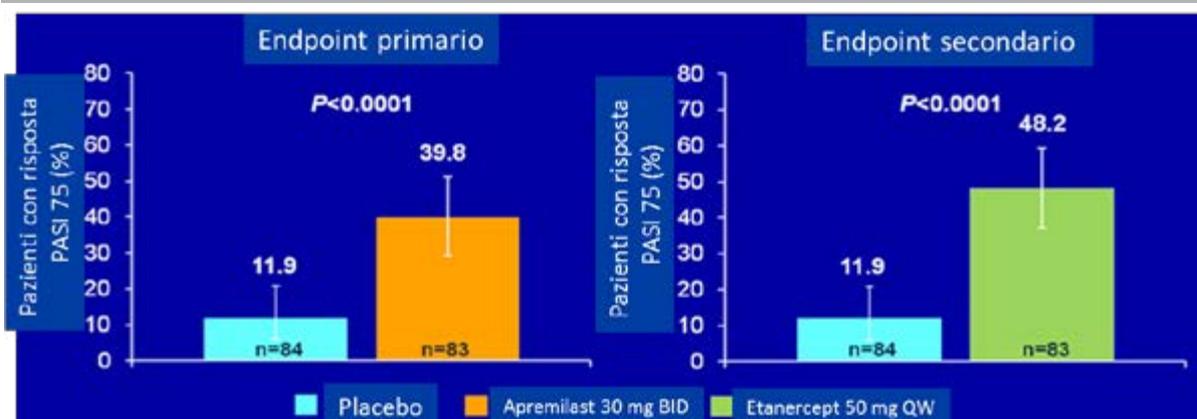
Alla settimana 16, la riduzione del punteggio dello score di qualità della vita DLQI è stata -3,8 con placebo, -8,3 con apremilast e -8,4 con etanercept. In questi due ultimi casi tale riduzione risultava superiore alla MCID, pari a -5.

### Artrite psoriasica

L'efficacia clinica di apremilast è stata valutata in 4 studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (studi PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 e PALACE 4), in pazienti adulti con PsA attiva

FIGURA 11

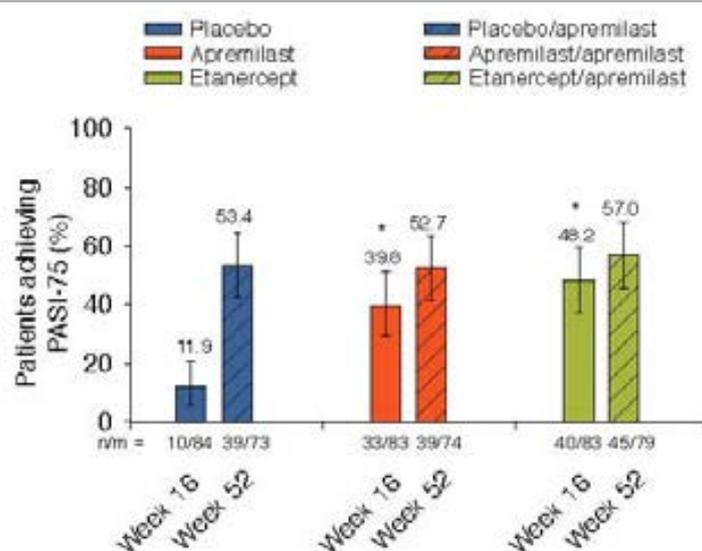
PERCENTUALE DI PAZIENTI CON RISPOSTA PASI-75 ALLA SETTIMANA 16 (ENDPOINT PRIMARIO)



Fonte: Elaborazione grafica da [Reich K, Gooderman M et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept, and placebo, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase 3b, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE) [12]

FIGURA 12

PERCENTUALE DI PAZIENTI CON RISPOSTA PASI-75 ALLA SETTIMANA 16 E ALLA SETTIMANA 52



Fonte: Reich K, Gooderman M et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept, and placebo, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase 3b, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE) [12]

( $\geq 3$  articolazioni tumefatte e  $\geq 3$  articolazioni dolenti). Lo studio PALACE 4 includeva esclusivamente pazienti naive ai DMARDs (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs*), mentre negli studi PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 hanno partecipato pazienti con un precedente trattamento con DMARDs sistemici tradizionali e/o farmaci biologici.

Secondo il disegno di studio, nei PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 un totale di 1.493 pazienti è stato randomizzato, con rapporto 1:1:1, a ricevere placebo, apremilast 20 mg o

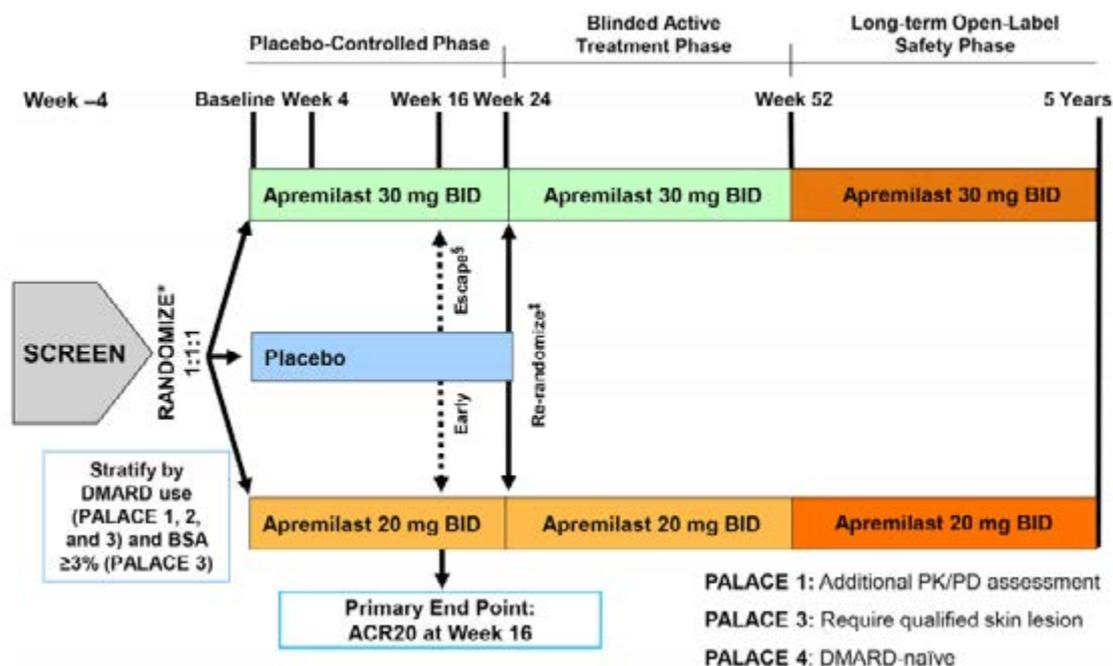
apremilast 30 mg, somministrati per via orale due volte al giorno (BID) per 16 settimane, dopo una fase di screening e con titolazione iniziale del farmaco [23].

Nei pazienti arruolati in questi studi era stata diagnosticata PsA attiva da almeno 6 mesi; nello studio PALACE 3 per l'inclusione era inoltre richiesta una lesione cutanea psoriasica di almeno 2 cm di diametro [24].

Negli studi PALACE 1-3, i pazienti con terapia concomitante con DMARDs sistemici tradizionali potevano continuare la terapia in

FIGURA 13

DISEGNO DEGLI STUDI PALACE



Fonte: Mease PJ. apremilast: a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis [23]

corso a dosi stabili: apremilast è stato usato in monoterapia nel 34,8% dei pazienti reclutati e in associazione a dosi stabili di DMARDs a basso peso molecolare nel 65,2%. I pazienti hanno ricevuto apremilast in associazione a uno o più dei seguenti farmaci: metotrexato (MTX, ≤25 mg/settimana, 54,5%), sulfasalazina (SSZ, ≤2 g/die, 9,0%) e leflunomide (LEF, ≤20 mg/die, 7,4%). Il trattamento concomitante con DMARDs biologici, inclusi bloccanti del TNF- $\alpha$ , non era consentito.

Nei tre studi sono stati arruolati pazienti con ogni sottotipo di PsA, incluse poliartrite simmetrica (62,0%), oligoartrite asimmetrica (26,9%), artrite distale delle interfalangee distali (6,2%), artrite mutilante (2,7%) e spondilite predominante (2,1%). Sono stati arruolati pazienti con entesopatia preesistente (63%) o dattilite preesistente (42%). In totale, il 76,4% dei pazienti era stato trattato in precedenza solo con DMARDs sistemici tradizionali, mentre il 22,4% dei pazienti era stato trattato in precedenza con DMARDs biologici, incluso il 7,8% che non aveva risposto a un precedente DMARDs biologico. La durata mediana della PsA era di 5 anni [1].

Secondo il disegno di studio (Figura 13), sono stati valutati non-responder i pazienti

nei quali il numero di articolazioni dolenti e tumefatte non era migliorato di almeno il 20% alla settimana 16.

I pazienti trattati con placebo considerati non-responder venivano quindi nuovamente randomizzati in rapporto 1:1, in cieco, al trattamento con apremilast a una dose di 20 mg BID o 30 mg BID. Alla settimana 24 tutti i restanti pazienti del gruppo placebo sono passati al trattamento con apremilast 20 o 30 mg BID. Tutti i pazienti hanno ricevuto il trattamento in cieco fino alla settimana 52. Al termine delle 52 settimane di doppio cieco con farmaco attivo, i pazienti erano candidati ad entrare in una fase di follow-up a lungo termine per una durata totale dello studio di 5 anni [23].

L'endpoint primario dei tre studi era rappresentato dalla percentuale di pazienti che raggiungeva una risposta *American College of Rheumatology* (ACR) 20 alla settimana 16.

Gli endpoint secondari includevano la risposta ACR 50 e 70 ed ulteriori misure di attività di malattia alla settimana 24 (miglioramento di segni e sintomi della PsA, della funzione fisica, dell'entesite, della dattilite e della psoriasi) [24] e outcome legati alla qualità di vita (QoL), incluso il *disability index of the health assessment questionnaire* (HAQ-

TABELLA 4

CARATTERISTICHE AL BASELINE DELLE POPOLAZIONI DEGLI STUDI PALACE 1-3

	Placebo			Apremilast 20 mg BID			Apremilast 30 mg BID		
	PALACE 1 n = 168	PALACE 2 n = 159	PALACE 3 n = 169	PALACE 1 n = 168	PALACE 2 n = 163	PALACE 3 n = 169	PALACE 1 n = 168	PALACE 2 n = 162	PALACE 3 n = 167
Age, mean (years)	51.1	51.2	49.5	48.7	50.9	49.6	51.4	50.5	49.9
Female (%)	47.6	53.5	53.8	49.4	58.3	53.3	54.8	58.6	52.7
BMI, mean, kg/m <sup>2</sup>	31.1	29.5	29.5	30.9	29.3	30.1	30.6	29.2	29.2
Duration mean, years									
Psoriatic arthritis	7.3	7.8	6.8	7.2	7.8	7.7	8.1	6.8	7.5
Psoriasis	15.7	17.8	17.8	15.5	17.9	18.3	16.5	18.7	17.1
Swollen joint count (0-76), mean	12.8	9.2	11.1	12.5	10.4	11.4	12.8	10.3	11.6
Tender joint count (0-78), mean	23.3	18.0	18.3	22.2	20.3	20.8	23.1	21.8	20.9
HAQ-DI (0-3), mean	1.2	1.2	1.2	1.2	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2
PASI score (0-72), mean	9.1	8.6	7.6	7.4	7.4	7.6	9.2	7.8	7.9
Baseline DMARD use (%)	65.5	71.1	59.8	66.1	69.9	61.5	63.1	69.8	60.5
Prior use of DMARDs (biologic-naïve) (%)	71.4	84.9	71.6	76.8	82.8	69.8	73.8	82.7	74.3
Prior use of biologics (%)	24.4	14.5	28.4	22.0	17.2	29.6	24.4	14.2	25.7
Prior biologic failures (%)	11.3	5.0	7.1	8.3	6.1	10.7	8.3	4.3	8.4

Fonte: Mease PJ. apremilast: a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis [23]

DI) alla settimana 16 [24].

Le caratteristiche al baseline delle popolazione dei tre studi erano sovrapponibili tra i tre bracci di trattamento e sono riassunte nella Tabella 4 [23].

Alla settimana 16, una percentuale significativamente maggiore di pazienti in terapia con apremilast 20 mg BID e 30 mg BID rispetto a placebo ha raggiunto una risposta ACR 20 nel PALACE 1 (apremilast 20 mg 31%  $p=0,0140$ , apremilast 30 mg 40%  $p=0,0001$ , placebo 19%), PALACE 2 (apremilast 20 mg 37%  $p=0,0002$ , apremilast 30 mg 32%  $p=0,0060$ , placebo 19%), PALACE 3 (apremilast 20 mg 28%  $p=0,0295$ , apremilast 30 mg 41%  $p<0,0001$ , placebo 18%) (Figura 14).

In generale è stata osservata una relazione dose-risposta ACR20 più alta nei pazienti in terapia con apremilast 30 mg BID versus 20 mg BID anche se non è stata condotta un'analisi statistica di confronto diretto.

Inoltre, tra i pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con apremilast 30 mg due volte al giorno e ancora in trattamento al terzo anno nello studio PALACE 1, i tassi di risposta ACR 20/50/70 sono stati mantenuti fino alla settimana 156, risultando rispettivamente pari al 65%, 40,6% e 23,2%. [25].

L'efficacia di apremilast è stata dimostrata

in pazienti con diversi tipi di trattamento precedente. Nei pazienti naive ai farmaci biologici si sono ottenute, in genere, percentuali assolute di risposta ACR20 più elevate rispetto a quelle dei pazienti trattati in precedenza con biologici e di quelli con storia di fallimento ai biologici (Figura 15) [25].

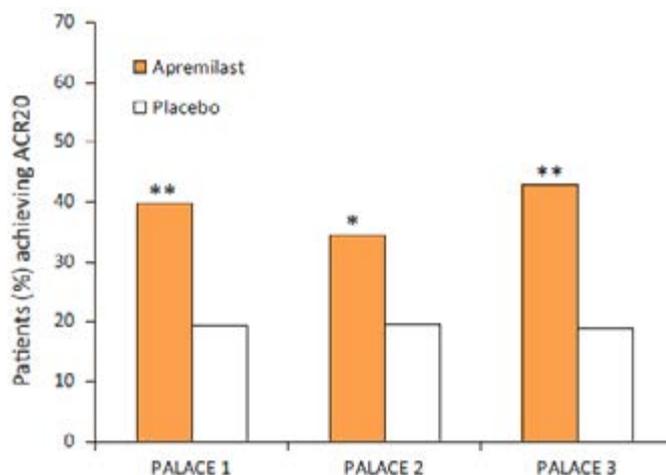
Inoltre, nell'analisi integrata dei tre studi PALACE, l'efficacia di apremilast in termini di raggiungimento della risposta ACR20 alla settimana 16 è stata ottenuta indipendentemente dal fatto che apremilast fosse somministrato in monoterapia o in combinazione con DMARDs (incluso MTX) (Figura 16) [1].

Risposte ACR simili sono state osservate in pazienti con diversi sottotipi di PsA, inclusa la DIP (coinvolgimento delle interfalangee distali). Il numero di pazienti affetti dai sottotipi "artrite mutilante" e "spondilite predominante" è risultato insufficiente per consentire una valutazione significativa.

Negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3, i miglioramenti nel punteggio dell'attività di malattia per 28 articolazioni (*Disease Activity Scale*, DAS28) misurata con la proteina C reattiva (CRP) e nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto un criterio di risposta per la PsA (*PsA response criteria*, PsARC) modificato sono stati maggiori nel gruppo apremilast 30

FIGURA 14

PROPORZIONE DI PAZIENTI IN TERAPIA CON APREMILAST 30 MG BID E PLACEBO CON PSA CHE HA RAGGIUNTO UNA RISPOSTA ACR 20 ALLA SETTIMANA 16 NEL PALACE 1, 2, 3

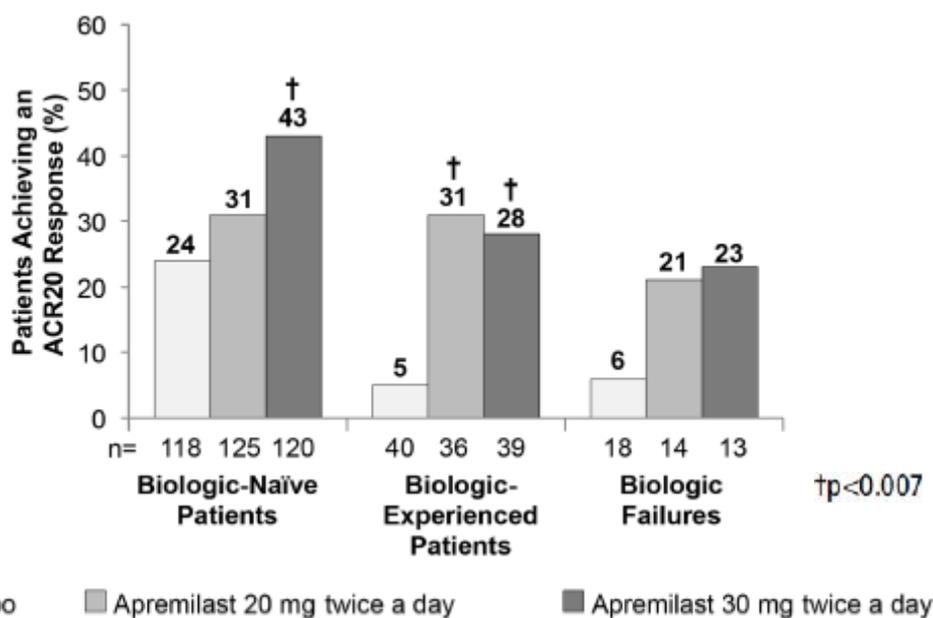


\*p=0.0024, \*\*p=0.0001 vs. placebo

Fonte: Deeks ED. apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. [17]

FIGURA 15

RISPOSTA ACR20 A 16 SETTIMANE IN BASE ALL'USO PRECEDENTE DI BIOLOGICI



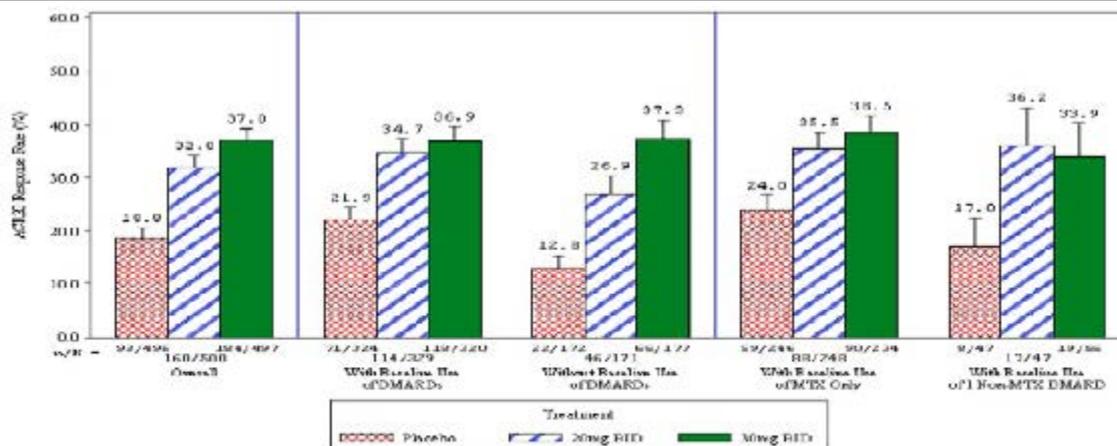
Fonte: Kavanaugh A, et al.: Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor [25]

mg BID rispetto al placebo alla settimana 16 (rispettivamente valore p nominale  $p \leq 0,0004$ , valore  $p \leq 0,0017$ ). Questi miglioramenti risultavano mantenuti alla settimana 24. Tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast a loro assegnato all'inizio dello studio, la risposta PsARC è stata mantenuta fino

alla settimana 52 [1].

Inoltre, nei pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast 30 mg BID, il miglioramento dell'attività di malattia misurato con il punteggio DAS28 (CRP) è stato mantenuto fino alla settimana 156, con il 41% dei pazienti che ha raggiunto la remissione

FIGURA 16

 RISPOSTA ACR20 ALLA SETTIMANA 16 SULLA BASE DELL'USO DI DMARDs  
 SISTEMICI TRADIZIONALI (ANALISI INTEGRATA; FAS; NRI)


ACR 20 = 20% improvement per American College of Rheumatology response criteria. BID = twice daily. DMARD = disease-modifying antirheumatic drug. FAS = full analysis set. MTX = methotrexate; NRI = non-responder imputation.  
 Note: Error bars denote standard error.  
 Note: Subjects who discontinued early prior to Week 16 are subjects who did not have sufficient data for a definitive determination of response status at Week 16 and are considered non-responders.  
 Source: Table 21.1 and Table 21.1.

Fonte: Otezla : EPAR [1]

(DAS28<2,6) [24].

Alle settimane 16 e 24, nei pazienti trattati con apremilast sono stati osservati miglioramenti nei parametri dell'attività periferica caratteristica dell'artrite psoriasica (ad es. numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolenti, dattilite ed entesite) e nelle manifestazioni cutanee della psoriasi. Tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast a loro assegnato all'inizio dello studio, questi miglioramenti sono stati mantenuti fino alla settimana 52 [1].

Nello studio PALACE 1 si è osservata alla settimana 16 una riduzione significativa nel numero di articolazioni tumefatte (SJC) e dolenti (TJC) nel braccio apremilast 30 mg BID rispetto al braccio placebo: le variazioni percentuali mediane nel SJC e nel TJC sono risultate pari al -50,0 e -43,2, rispettivamente ( $p < 0,0001$ ). [24]. Tale miglioramento è stato mantenuto e confermato sino alla settimana 156: nello studio PALACE 1 le variazioni percentuali medie di SJC e TJC alla settimana 156 sono state rispettivamente -80,6% e -74,2% nei soggetti trattati con apremilast 20 mg BID e rispettivamente -81,2% e -73,2% in quelli in trattamento con apremilast 30 mg BID ancora in terapia al terzo anno di studio [23].

I dati di efficacia relativi ad entesiti e dattilite derivano da un'analisi prespecificata integrata dei tre studi (PALACE 1, 2, 3), che ha permesso l'inclusione di una popolazione

consistente per una valutazione significativa dell'effetto del farmaco.

Le caratteristiche al baseline dei pazienti con entesite e dattilite sono riassunte nella Tabella 5.

Alla settimana 24, la riduzione media del punteggio *Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score* (MASES) per l'entesite nel braccio apremilast 30 mg BID, è risultata significativa rispetto al gruppo placebo (-1,4 vs -0,8,  $p = 0,0159$ ) (Figura 17) [26].

Tra i pazienti con dattilite preesistente, la riduzione media rispetto al basale del numero di articolazioni colpite da dattilite alla settimana 24 è risultata significativamente maggiore nel braccio apremilast 30 mg BID rispetto al placebo (-1,8 vs -1,2,  $p = 0,0121$ ) (Figura 18) [26].

L'efficacia di apremilast su entesiti e dattilite è risultata mantenuta fino alla settimana 52 [23] e alla settimana 156. Infatti dopo tre anni di terapia con apremilast, nei pazienti ancora in trattamento nel braccio 30 mg BID, la variazione media percentuale rispetto al basale del punteggio MASES e del punteggio relativo alla conta delle dattilite sono risultati pari a -65,2 e -83,6 rispettivamente. Inoltre, la proporzione di pazienti con entesite al basale che ha raggiunto un punteggio MASES uguale a 0 è risultata pari al 55,0%; e la proporzione di pazienti con dattilite al basale che ha raggiunto una conta delle dattilite uguale a 0 è risultata pari al 79,6%. [26].

Apremilast ha determinato un miglioramento

TABELLA 5

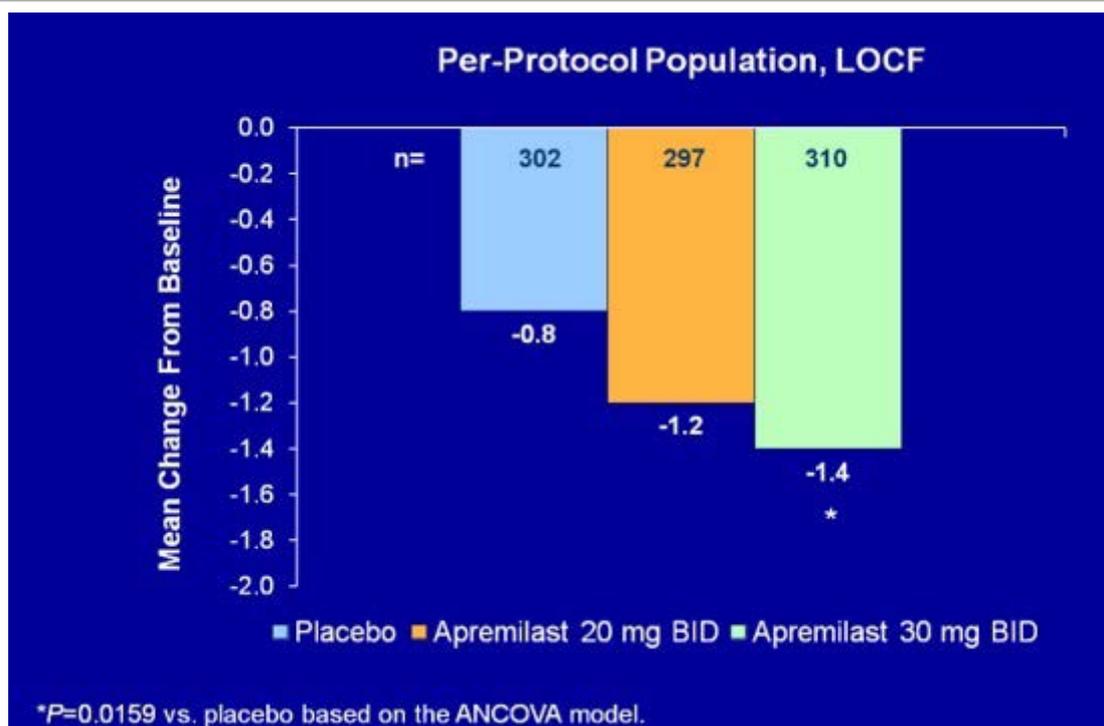
CARATTERISTICHE AL BASELINE DELLA POPOLAZIONE CON ENTESITE E DATTILITE (DATI INTEGRATI PALACE 1, 2, 3)

	PLACEBO N=496	APREMILAST 20 MG BID N=500	APREMILAST 30 MG BID N=497
Patients with enthesitis at baseline, n (%)	311 (62.7)	307 (61.4)	327 (65.8)
MASES (0-13)			
Mean (SD)	4.8 (3.3)	4.6 (3.3)	4.5 (3.2)
Patients with dactylitis at baseline, n (%)	205 (41.3)	207 (41.4)	221 (44.5)
Dactylitis count (0-20)			
Mean (SD)	3.2 (3.3)	3.4 (3.4)	3.3 (3.3)

Fonte: Gladman D.; Kavanaugh A., Adebajo A., et al. apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, is Associated with Long-Term (104-Week) Improvements in Enthesitis and Dactylitis in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Results from Three Phase 3, Randomized, Controlled Trials. [26]

FIGURA 17

VARIAZIONE MEDIA DAL BASALE NELLO SCORE MASES ALLA SETTIMANA 24



Fonte: Elaborazione grafica da Gladman D, Mease PJ, Kavanaugh A, et al. apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: pooled results from three phase 3, randomized, controlled [26] trials.

significativo rispetto al placebo anche sulla componente cutanea dei pazienti trattati.

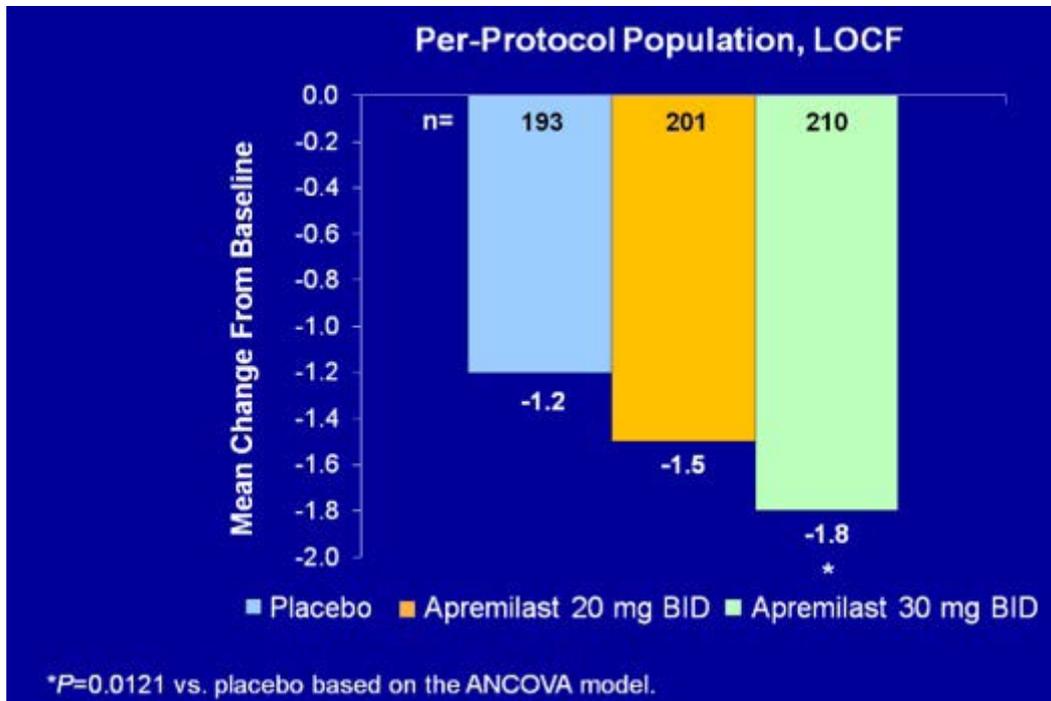
I dati derivanti dallo studio PALACE 1, infatti, mostrano come tra i pazienti con psoriasi al basale estesa su  $\geq 3\%$  della superficie corporea, una percentuale significativamente più elevata di soggetti trattati con i due dosaggi di apremilast ha ottenuto una riduzione di almeno il 50%

del Psoriasis Area and Severity Index [PASI-50 (apremilast 20 mg BID: 25/74 (33,8%),  $p=0,0439$ ; apremilast 30 mg BID: 41/81 (50,6%),  $p=0,0001$ ) e di almeno il 75% del punteggio [PASI-75 13/74 (17,6%),  $p=0,0180$ ; 17/81 (21,0%),  $p=0,0040$ ]] rispetto al placebo [PASI-50: 12/65 (18,5%); PASI-75: 3/65 (4,6%)] [25].

Tale miglioramento si è mantenuto dopo

FIGURA 18

VARIAZIONE MEDIA DAL BASALE DEL PUNTEGGIO DI DATTILITE ALLA SETTIMANA 24



Fonte: Elaborazione grafica da [26] Gladman D, Mease PJ, Kavanaugh A, et al. apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: pooled results from three phase 3, randomized, controlled trials [26]

tre anni di trattamento, con rispettivamente il 57% e il 36% dei pazienti rimasti in terapia nel braccio 30 mg BID che hanno ottenuto PASI 50 e PASI 75 [25].

Anche i dati dello studio PALACE 3 supportano il beneficio di apremilast sulla componente cutanea.

Come indicato tra i criteri di inclusione di questo studio, i pazienti presentavano almeno una placca psoriasica > 2 cm di diametro.

Alla settimana 16, il trattamento con apremilast 30 mg BID è risultato efficace anche sulla componente cutanea della PsA, come dimostrato dalla percentuale dei pazienti che ha raggiunto il PASI 75 (miglioramento del 75% della severità delle lesioni rispetto al basale): 21% vs placebo 8%,  $p < 0,0098$ .

La risposta è stata sostenuta a 52 settimane per i pazienti ancora in trattamento, con il 39% dei pazienti che raggiunge il PASI 75 [24].

Anche dopo 3 anni di terapia, la risposta in termini di PASI 75 viene mantenuta e raggiunta dal 48,5% dei pazienti rimasti in trattamento [24].

I pazienti trattati con apremilast hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo della funzione fisica, determinato

in base alla variazione rispetto al basale nel questionario di valutazione dello stato di salute-indice di disabilità (HAQ-DI), in confronto al placebo, alla settimana 16 negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 (Figura 19) [24]. Il miglioramento nei punteggi HAQ-DI è risultato mantenuto anche alla settimana 24 [1].

Tra i pazienti inizialmente randomizzati al trattamento con apremilast 30 mg BID, la variazione rispetto al basale nel punteggio HAQ-DI alla settimana 52 è stata pari a -0,333 in un'analisi integrata della fase in aperto degli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 [1].

Inoltre, alla settimana 16, nello studio PALACE 1, una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel braccio 30 mg ha raggiunto la differenza minima clinicamente importante (MCID) di  $\geq 0,13$  e  $\geq 0,30$  sul HAQ-DI rispetto al placebo. In particolare la MCID  $\geq 0,30$  è stata raggiunta dal 27,3% (placebo) e dal 39,8% (apremilast 30 mg BID,  $p = 0,0149$  vs placebo) dei pazienti [25].

Il beneficio sulla funzione fisica è stato mantenuto fino a 3 anni di terapia nei pazienti del braccio 30 mg BID ancora in trattamento

TABELLA 6

ENTESITI E DATTILITI ALLA SETTIMANA 24, 52, E 156

Enthesitis and Dactylitis at Wk 24 (LOCF), and Wks 52 and 156 (Data as Observed)							
	Wk 24			Wk 52		Wk 156	
MASES*	PBO n=302	APR30 n=315	APR20 n=298	APR30 n=377	APR20 n=326	APR30 n=278	APR20 n=227
Baseline, mean	4.8	4.4	4.6	4.4	4.5	4.2	4.4
Mean change from baseline	-0.9	-1.3 <sup>‡</sup>	-1.2	-2.0	-2.2	-2.7	-2.8
Mean % change from baseline	-7.0	-23.6 <sup>‡</sup>	-19.3	-43.5	-42.2	-65.2	-57.6
Median % change from baseline	-21.1	-50.0 <sup>‡</sup>	-40.0	-66.7	-66.7	-100.0	-100.0
Pts achieving score of 0, %	22.5	27.5	27.4	37.7	41.1	55.0	55.1
Dactylitis count <sup>§</sup>	PBO n=194	APR30 n=214	APR20 n=202	APR30 n=249	APR20 n=225	APR30 n=181	APR20 n=157
Baseline, mean	3.3	3.2	3.4	3.4	3.3	3.4	3.0
Mean change from BL	-1.3	-1.8 <sup>  </sup>	-1.6	-2.5	-2.3	-3.0	-2.4
Mean % change from baseline	-38.2	-48.6	-43.2	-67.9	-70.2	-83.6	-73.4
Median % change from baseline	-66.7	-79.3	-75.0	-100.0	-100.0	-100.0	-100.0
Pts achieving score of 0, %	39.0	46.2	45.9	67.5	66.7	79.6	73.9
The n at Wk 24 represents pts with a baseline value >0 and at least 1 post-baseline value at or before Wk 24. The n at Wk 52 and Wk 156 represents the number of pts taking APR (regardless of when treatment started [baseline, Wk 16, or Wk 24]) with a baseline value >0 and a value at Wk 52 or Wk 156. *MASES ranges from 0 to 13, with 0 indicating no pain at any assessed enthesitis and 13 indicating pain at all assessed entheses. <sup>§</sup> Dactylitis count is the sum of all scores for each of the 20 digits, with each digit scored as 0=absence or 1=presence of dactylitis. <sup>‡</sup> P<0.05 vs PBO. <sup>  </sup> P<0.01 vs PBO.							

Fonte: Gladman D, et al. (2016) apremilast Treatment and Long-term (156-Week) Improvements in Enthesitis and Dactylitis in Patients With Psoriatic Arthritis: Pooled Analysis of a Large Database of 3 Phase III, Randomized, Controlled Trials. [26]

nello studio PALACE 1: infatti la variazione media rispetto al basale dell'HAQ è risultata pari a -0,37 e la MCID  $\geq 0,30$  è stata raggiunta dal 51,1% dei pazienti [25].

Negli studi PALACE 1, PALACE 2 e PALACE 3 sono stati evidenziati miglioramenti significativi nella qualità della vita correlata alla salute, misurata sulla base delle variazioni rispetto al basale della funzione fisica (*Physical Functioning*, PF) attraverso il questionario breve sullo stato di salute versione 2 (*Short Form Health Survey*, SF-36v2) e in base ai punteggi della valutazione funzionale relativa al trattamento nelle patologie croniche-affaticamento

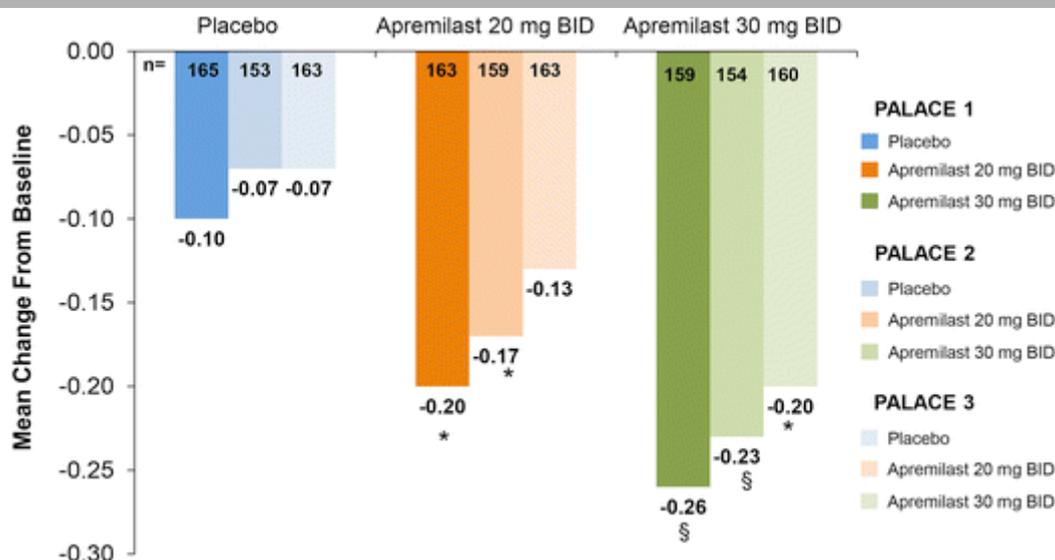
(*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*, FACIT-fatigue), nei pazienti trattati con apremilast, rispetto al placebo, alle settimane 16 e 24 [1].

Tra i pazienti che hanno proseguito il trattamento con apremilast a loro assegnato all'inizio dello studio, il miglioramento della funzione fisica e del punteggio FACIT-fatigue è stato mantenuto fino a due anni di trattamento.

Nei tre bracci di trattamento, i punteggi medi al baseline di FACIT-F (29,4-30,9) e di SF-36v2 Vitality Subscale (40,6-40,8) erano inferiori ai valori registrati nella popolazione sana [25] (Tabella 7).

FIGURA 19

VARIAZIONE MEDIA RISPETTO AL BASALE DEL HAQ-DI ALLA SETTIMANA 16. LA POPOLAZIONE INTENT-TO-TREAT INCLUDE TUTTE I PAZIENTI RANDOMIZZATI CHE HANNO RICEVUTO  $\geq 1$  DOSE DEL FARMACO IN STUDIO



\* $p < 0,05$ ; §  $p < 0,005$  versus placebo, based on the analysis of covariance model

Fonte: Mease PJ. apremilast: a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis.

TABELLA 7

PUNTEGGI FACIT-F-36V2VT FINO ALLA SETTIMANA 104				
	FACIT-F v4 and SF-36v2 VT at Wks 52 and 104			
	Wk 52		Wk 104	
	APR30 n=559*	APR20 n=541*	APR30 n=454*	APR20 n=430*
<b>FACIT-F v4</b>				
Baseline score, mean	29.2	31.2	29.5	31.2
Mean score at time point	34.0	35.1	35.0	35.7
Mean change from baseline score	4.8	3.9	5.6	4.5
Mean % change from baseline score	35.4	21.5	44.5	26.1
Pts achieving MCID, %	50.6	49.0	50.9	50.5
<b>SF-36v2 VT</b>				
Baseline score, mean	40.6	41.6	40.8	41.5
Mean score at time point	45.3	45.9	46.5	46.3
Mean change from baseline score	4.7	4.3	5.6	4.8

Data as observed. \*The n represents the number of pts who completed 52 wks and 104 wks of treatment, respectively, regardless of when apremilast was started (baseline, Wk 16, or Wk 24), with a baseline value and value at the specific time point.

Fonte: Kavanaugh A, et al (2016) apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, Is Associated With Long-term (104-Week) Improvement in Fatigue in Patients With Psoriatic Arthritis: Pooled Results From 3 Phase III, Randomized, Controlled Trials [25]

### Sicurezza e tollerabilità

Gli eventi avversi segnalati più comunemente negli studi clinici di fase III in psoriasi e artrite psoriasica sono state manifestazioni

gastrointestinali, quali diarrea (15,7%) e nausea (13,9%). Nel complesso, la maggior parte delle reazioni avverse è stata ritenuta di lieve o moderata severità, con lo 0,3% dei casi di diarrea e lo 0,3% dei casi di nausea segnalati

come gravi. Queste reazioni avverse si sono verificate in genere nelle prime 2 settimane di trattamento e si sono risolte solitamente entro 4 settimane. Le altre reazioni avverse più comunemente segnalate sono state infezioni delle vie respiratorie superiori (URTI) (8,4%), cefalea (7,9%) e cefalea di tipo tensivo (7,2%).

Le reazioni avverse più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento durante le prime 16 settimane sono state diarrea (1,7%) e nausea (1,5%). L'incidenza complessiva di reazioni avverse gravi è stata bassa e non ha indicato alcun coinvolgimento specifico di sistemi ed organi [1].

Attualmente sono disponibili dati di sicurezza a 182 settimane provenienti dagli studi eseguiti in pazienti affetti da Pso [27] e a 156 settimane per i pazienti affetti da PsA [24,25].

Apremilast ha continuato ad essere generalmente ben tollerato nel lungo termine (tra le 52 e la 156-182 settimana) con nessun nuovo o inaspettato problema di sicurezza.

L'incidenza di diarrea e nausea e le interruzioni della terapia conseguenti a questi eventi avversi sono diminuite tra la settimana 52 e la settimana 156 se confrontate con il periodo 0-52 settimane.

Questi risultati sono stati generalmente riscontrati anche nello studio ESTEEM 1 nei pazienti con Pso. Per esempio, nello studio ESTEEM 1, nei pazienti affetti da Pso i più comuni eventi avversi nei pazienti a cui è stato somministrato apremilast 30 mg BID sono stati diarrea, URTI e nausea fino a 52 settimane di trattamento (18,7%, 17,8% e 15,3% di 804 pazienti, rispettivamente) [13]. Durante questi periodi, gli eventi avversi sono stati generalmente lievi o moderati e non hanno di solito richiesto l'interruzione del trattamento.

Complessivamente, i cambiamenti rispetto al basale dei parametri ematologici sono stati minimi e clinicamente non rilevanti e non si è osservata un'aumentata incidenza di infezioni, eventi cardiovascolari e neoplasie rispetto al placebo e con l'aumento di esposizione del farmaco.

Nessun nuovo caso di TB o riattivazione di TB latente viene riportato alla settimana 182. Di conseguenza non è necessario alcuno screening prima dell'inizio né alcun monitoraggio in corso di trattamento con apremilast [13,27] Nello studio LIBERATE la terapia con apremilast è risultata in genere sicura e ben tollerata [26].

Il profilo di sicurezza di apremilast è risultato accettabile e simile nei pazienti che

passavano da etanercept ad apremilast rispetto a quelli che assumevano apremilast dal basale.

Alla settimana 16, le più frequenti reazioni avverse osservate fra i pazienti in terapia con apremilast sono state cefalea, nausea, diarrea, URTI, cefalea tensiva e rinofaringiti.

Le reazioni avverse sono state nella maggioranza dei casi lievi e solo raramente hanno condotto a una interruzione del trattamento. Queste tendevano a manifestarsi nel corso delle prime settimane di trattamento e a scomparire col suo proseguimento.

Non si sono osservati nuovi problemi di sicurezza o tollerabilità tra la settimana 16 e la settimana 52 nei pazienti che sono passati da etanercept a apremilast alla settimana 16, né nei pazienti trattati con apremilast dal basale alla settimana 52.

Non si sono osservate modifiche clinicamente significative dei parametri di laboratorio nei pazienti trattati con apremilast.

In conclusione, i dati di sicurezza sono risultati in linea con le evidenze emerse nel corso degli studi preregistrativi ESTEEM e i precedenti studi condotti su apremilast.

Per quanto riguarda la sicurezza di apremilast nei pazienti con PsA, durante la fase controllata verso placebo di 24 settimane nello studio PALACE 1, gli eventi avversi (AEs) che si sono manifestati in almeno il 5% di tutti i gruppi di trattamento sono stati diarrea, nausea, cefalea e infezioni delle vie aeree respiratorie superiori.

La maggior parte degli eventi avversi ha avuto una severità lieve-moderata e le interruzioni di trattamento dovute agli AEs sono state sovrapponibili tra i diversi gruppi di trattamento (placebo: 8/168 (4,8%); apremilast 20 mg BID: 10/168 (6,0%); apremilast 30 mg BID: 12/168 (7,1%)).

Inoltre, è stato registrato un basso tasso di interruzione dovuto ad AEs gastrointestinali (placebo: 4/168 (2,4%); apremilast 20 mg BID: 3/168 (1,8%); apremilast 30 mg BID: 7/168 (4,2%)) [25].

La natura, l'incidenza e la severità degli AEs è stata sovrapponibile tra il periodo 0-24 settimane e 24-52 settimane. Dalla settimana 0 alla settimana 52, la maggior parte degli AEs (> 90%) ha avuto una severità lieve-moderata, ed il tasso di interruzione dovuto agli eventi avversi è stato <10%.

Nei pazienti in trattamento con apremilast, diarrea e nausea sono stati gli eventi maggiormente riscontrati entro le prime 2 settimane e si sono risolti entro un mese,

TABELLA 8

## PRINCIPALI EVENTI AVVERSI REGISTRATI NELLO STUDIO LIBERATE

Overview, patients, n (%)	Placebo-Controlled Phase Weeks 0 to 16						Apremilast-Extension Phase Weeks 16 to 52					
	Placebo n=84	EAIR/ 100 Pt-Yrs	Apremilast n=83	EAIR/ 100 Pt-Yrs	Etanercept n=83	EAIR/ 100 Pt-Yrs	Placebo/ Apremilast <sup>1</sup> n=73	EAIR/ 100 Pt-Yrs	Apremilast/ Apremilast <sup>1</sup> n=74	EAIR/ 100 Pt-Yrs	Etanercept/ Apremilast <sup>1</sup> n=79	EAIR/ 100 Pt-Yrs
≥1 AE	45 (53.6)	292.04	59 (71.1)	469.0	44 (53.0)	298.9	41 (56.2)	170.0	44 (59.5)	104.0	49 (62.0)	167.1
≥1 severe AE	2 (2.4)	8.4	3 (3.6)	12.6	3 (3.6)	12.0	3 (4.1)	6.9	3 (4.1)	6.7	4 (5.1)	8.3
≥1 serious AE	0 (0.0)	0.0	3 (3.6)	12.6	2 (2.4)	7.9	4 (5.5)	9.2	2 (2.7)	4.5	2 (2.5)	4.1
≥1 AE leading to drug withdrawal	2 (2.4)	8.3	3 (3.6)	12.5	2 (2.4)	7.9	3 (4.1)	6.8	3 (4.1)	6.7	2 (2.5)	4.1
Reported by ≥5% of patients in any treatment group, n (%)												
Diarrhoea	3 (3.6)	12.9	9 (10.9)	41.5	1 (1.2)	4.0	13 (17.8)	22.9	4 (5.4)	9.3	6 (7.6)	12.0
Nausea	1 (1.2)	4.2	9 (10.8)	40.9	4 (4.8)	16.4	4 (5.5)	9.3	3 (4.1)	6.8	5 (6.3)	10.8
Upper respiratory tract infection	2 (2.4)	8.5	6 (7.2)	25.9	2 (2.4)	8.1	3 (4.1)	6.9	4 (5.4)	9.3	1 (1.3)	2.1
Nasopharyngitis	0 (0.0)	34.0	4 (4.0)	17.0	0 (0.0)	33.4	3 (4.1)	7.0	2 (2.7)	4.5	4 (5.1)	6.5
Headache	3 (3.6)	12.8	11 (13.3)	51.0	5 (6.0)	20.8	4 (5.5)	9.4	2 (2.7)	4.5	2 (2.5)	4.2
Tension headache	4 (4.8)	17.2	5 (6.0)	21.9	3 (3.6)	12.1	3 (4.1)	7.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.3)	2.1
Sinusitis	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	0 (0.0)	0.0	1 (1.4)	2.2	4 (5.1)	8.3
Select marked laboratory abnormalities,* n/m (%)												
ALT >3 x ULN, U/L	1/83 (1.2)	4.2	1/83 (1.2)	4.2	0/83 (0.0)	0.0	0/72 (0.0)	0.0	0/74 (0.0)	0.0	1/78 (1.3)	2.1
AST >3 x ULN, U/L	0/83 (0.0)	0.0	1/83 (1.2)	4.2	0/83 (0.0)	0.0	0/72 (0.0)	0.0	0/74 (0.0)	0.0	1/78 (1.3)	2.1
Total bilirubin >1.8 x ULN, µmol/L	1/83 (1.2)	4.2	1/83 (1.2)	4.2	0/83 (0.0)	0.0	1/72 (1.4)	2.3	0/74 (0.0)	0.0	1/78 (1.3)	2.1
Hemoglobin A1C >9%	1/91 (1.2)	4.3	0/79 (0.0)	0.0	0/91 (0.0)	0.0	1/72 (1.4)	2.3	0/70 (0.0)	0.0	0/74 (0.0)	0.0
Total cholesterol >7.8 mmol/L	4/83 (4.8)	17.2	3/83 (3.6)	12.7	2/83 (2.4)	8.0	2/72 (2.8)	4.6	5/74 (6.8)	11.6	1/78 (1.3)	2.1

Fonte: Reich K, Gooderman M et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept, and placebo, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase 3b, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE) [15]

nonostante la prosecuzione della terapia e senza necessità di trattamento.

Complessivamente, <2% dei pazienti in trattamento con apremilast ha interrotto la terapia a causa della diarrea o della nausea nell'arco di 52 settimane [25].

Il profilo di sicurezza di apremilast a 52 settimane, registrato nello studio PALACE 1, è risultato sovrapponibile ai dati emersi dagli studi PALACE 2 e PALACE 3 [24,28].

Il profilo di sicurezza di apremilast è stato inoltre confermato a lungo termine, con dati disponibili fino a 156 settimane. Infatti, durante il secondo anno di esposizione ad apremilast (settimana 52-settimana 104), diarrea e nausea si sono manifestate con una frequenza inferiore (1,7% e 1,2%, rispettivamente) rispetto al primo anno di esposizione al farmaco, così come anche le interruzioni del trattamento dovute a eventi avversi (1,5%) [25].

Durante il terzo anno di trattamento (settimana 104-settimana 156), l'unico evento avverso che si è manifestato in più del 5% dei pazienti è stato l'infezione delle vie aeree superiori; eventi avversi gravi si sono manifestati nel 6,9% dei pazienti trattati con apremilast 30

mg BID, dati sovrapponibili a quanto osservato nei precedenti periodi di studio. Un basso tasso di interruzioni dovuto ad AEs (0,7%) è stato registrato nel corso del terzo anno di terapia con apremilast [25].

I dati di sicurezza a lungo a termine dello studio PALACE 1 sono stati confermati dall'analisi integrata degli studi PALACE 1, 2, 3 a 156 settimane.

Infatti, tali dati mostrano come durante il primo anno di terapia, gli eventi avversi che si sono verificati in almeno il 5% dei pazienti sono stati diarrea, nausea, cefalea, infezioni delle vie aeree superiori e nasofaringite.

Anche in questa analisi, nausea e diarrea si sono verificate nelle prime due settimane di trattamento e si risolte entro il primo mese di terapia, senza necessità di intervento terapeutico.

La frequenza degli eventi avversi gastrointestinali si è ridotta all'aumentare dell'esposizione dei pazienti ad apremilast; anche la frequenza di altri comuni eventi avversi che si sono manifestati in più del 5% dei pazienti si è ridotta o è rimasta con la esposizione prolungata al farmaco.

La maggior parte degli eventi avversi ha avuto una severità lieve o moderata fino a 156

TABELLA 9

PRINCIPALI EVENTI AVVERSI REGISTRATI NELLO STUDIO PALACE 1 ALLA SETTIMANA 156						
	APR-EXPOSURE PERIOD* WEEKS 0 TO ≤52		APR-EXPOSURE PERIOD* WEEKS >52 TO ≤104		APR-EXPOSURE PERIOD* WEEKS >104 TO ≤156	
	APR30 N=721	APR20 N=720	APR30 N=520	APR20 N=508	APR30 N=443	APR20 N=422
<b>Patients, n (%)</b>						
≥1 AE	524 (72.7)	507 (70.4)	315 (60.6)	324 (63.8)	276 (62.3)	267 (63.3)
≥1 SAE	47(6.5)	40 (5.6)	35 (6.7)	40 (7.9)	37 (8.4)	33 (7.8)
AE leading to drug withdrawal	56 (7.8)	52 (7.2)	13 (2.5)	12 (2.4)	6 (1.4)	8 (1.9)
Death	0 (0.0)	1 <sup>§</sup> (0.1)	1 <sup>†</sup> (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
<b>AEs in ≥5% of patients, any treatment group, n (%)</b>						
Diarrhea	112 (15.5)	88 (12.2)	20 (3.8)	10 (2.0)	11 (2.5)	13 (3.1)
Nausea	108 (15.0)	69 (9.6)	11 (2.1)	8 (1.6)	10 (2.3)	4 (0.9)
Upper respiratory tract infection	60 (8.3)	71 (9.9)	27 (5.2)	40 (7.9)	23 (5.2)	29 (6.9)
Headache	75 (10.4)	61 (8.5)	17 (3.3)	14 (2.8)	12 (2.7)	11 (2.6)
Nasopharyngitis	41 (5.7)	48 (6.7)	31 (6.0)	29 (5.7)	19 (4.3)	30 (7.1)
<b>Select marked abnormalities in clinical laboratory parameters, n/m (%)</b>						
ALT >3 <sup>ˆ</sup> ULN	9/713 (1.3)	8/713 (1.1)	2/518 (0.4)	1/502 (0.2)	2/442 (0.5)	2/419 (0.5)
Creatinine >1.7 <sup>ˆ</sup> ULN	1/713 (0.1)	1/713 (0.1)	0/518 (0.0)	0/502 (0.0)	0/442 (0.0)	1/419 (0.2)
Leukocytes <1.5, 109/L	0/713 (0.0)	0/712 (0.0)	0/517 (0.0)	0/503 (0.0)	0/442 (0.0)	0/419 (0.0)
Neutrophils <1, 109/L	2/713 (0.3)	4/712 (0.6)	3/517 (0.6)	2/502 (0.4)	2/442 (0.5)	1/419 (0.2)
Platelets <75, 109/L	0/713 (0.0)	0/712 (0.0)	0/517 (0.0)	1/503 (0.2)	1/441 (0.2)	1/419 (0.2)
Hemoglobin, male <10.5 g/dL, female <8.5 g/dL	5/713 (0.7)	5/712 (0.7)	4/517 (0.8)	0/503 (0.0)	5/442 (1.1)	2/419 (0.5)

\*Includes all patients who received APR during the time interval relative to the start of APR. §Multiorgan failure not suspected to be treatment related. †Motor vehicle accident on Study Day 489.

n/m=number of patients with ≥1 occurrence of the abnormality at any time point/number of patients with ≥1 post-baseline value; ALT=alanine aminotransferase; ULN=upper limit of normal.

Fonte: Mease P, Gladman D, et al. Long-term (156-week) safety profile of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: pooled safety analysis of three phase 3, randomized, controlled trials [23]

settimane. Il tasso di eventi avversi gravi è stato di 8,1%; gli eventi avversi gravi di speciale interesse (eventi cardiaci maggiori, neoplasie maligne, infezioni opportunistiche) hanno avuto frequenza bassa e sovrapponibile a quella che si è verificata nel primo anno di trattamento.

L'interruzione a causa di eventi avversi è stata dell'1,6% durante il terzo anno di terapia. Le anomalie di laboratorio sono state

infrequenti e sono in genere tornate ai valori basali con la prosecuzione del trattamento.

### Calo ponderale

Il peso dei pazienti è stato misurato di routine negli studi clinici in Pso ed in PsA. Il calo ponderale medio osservato nei pazienti

trattati per un periodo fino a 52 settimane con apremilast è stato di 1,99 kg. In totale, il 14,3% dei pazienti trattati con apremilast ha osservato un calo ponderale compreso tra il 5 e il 10%, mentre il 5,7% dei pazienti trattati con apremilast ha osservato un calo ponderale superiore al 10%. Nessuno di questi pazienti ha avuto conseguenze cliniche evidenti in conseguenza del calo ponderale. In totale lo 0,1% dei pazienti trattati con apremilast ha interrotto il trattamento a causa della reazione avversa del calo ponderale [1].

Nei pazienti sottopeso all'inizio del trattamento il peso corporeo deve essere monitorato regolarmente [1].

### Depressione e disturbi psichiatrici

Apremilast è associato ad un aumentato rischio di disturbi psichiatrici quali insonnia e depressione. Casi di ideazione e comportamento suicida, incluso il suicidio, sono stati osservati in pazienti con o senza precedenti di depressione. I rischi e i benefici dell'avvio o del proseguimento del trattamento con apremilast devono essere valutati attentamente qualora i pazienti riferiscano sintomi psichiatrici pregressi o in atto, o qualora sia previsto il trattamento

concomitante con altri medicinali che possano causare eventi psichiatrici [1].

Durante il periodo controllato verso placebo degli studi clinici di fase III sulla Pso, l'1,2% (14/1184) dei pazienti trattati con apremilast ha riferito depressione, rispetto allo 0,5% (2/418) di quelli trattati con placebo. Nessuna di queste segnalazioni di depressione è stata grave o ha comportato l'interruzione dello studio. Similmente, durante il periodo controllato verso placebo, negli studi clinici di fase III sulla PsA le segnalazioni di depressione hanno riguardato lo 0,9% dei pazienti trattati con apremilast rispetto allo 0,7 dei pazienti trattati con placebo [1].

I dati disponibili da ESTEEM 1 indicano che, a più lungo termine, la depressione è rimasta rara nei pazienti con Pso a cui era stato somministrato apremilast (2,0% durante le settimane 0-52; 0,5% durante le settimane 52-104), con nessuna segnalazione di ideazione suicidaria o tentato/compresso suicidio fino a 104 settimane di trattamento [13].

I dati a lungo termine (156 settimane) degli studi clinici sul profilo di sicurezza di apremilast nei pazienti con PsA indicano che, dopo 3 anni di trattamento, i tassi di depressione sono rimasti molto bassi, confermando quanto già emerso nei precedenti periodi di studio [23].

### Bibliografia

- [1] Otezla: EPAR - Product Information. Disponibile online da: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003746/WC500182627.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf) Ultimo accesso settembre 2016.
- [2] Schafer P. apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol.* 2012;83(12):1583-90
- [3] Schafer PH, Parton A, Capone L, et al. apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal.* 2014;26(9):2016-29
- [4] Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007;445:866-73;
- [5] Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Zaba LC, et al. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2010;130:2412-22;
- [6] Samrao A, Berry TM, Goreshi R, Simpson EL. A pilot study of an oral phosphodiesterase inhibitor (apremilast) for atopic dermatitis in adults. *Arch Dermatol.* 2012;148(8):890-7.
- [7] Abdulrahim H, Thistleton S, Adebajo AO, Shaw T, Edwards C, Wells A. apremilast: a PDE4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(7):1099-108.
- [8] Mazur M, Karczewski J, Lodyga M, aba R, Adamski Z. Inhibitors of phosphodiesterase 4 (PDE 4): A new therapeutic option in the treatment of psoriasis vulgaris and psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):326-8
- [9] Cauli A, Porru G, Piga M, Vacca A, Dessole G, Mathieu A. 2014 Clinical potential of apremilast in the treatment of psoriatic arthritis. *Immunotargets Ther.* 2014;3: 91-96.
- [10] Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG, et al. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, apremilast. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(5):1529-38

- [11] Gooderham M, Papp K. Selective Phosphodiesterase Inhibitors for Psoriasis: Focus on apremilast. *BioDrugs*. 2015
- [12] Reich K, Gooderman M et al. The efficacy and safety of apremilast, etanercept, and placebo, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: 52-week results from a phase 3b, randomized, placebo-controlled trial (LIBERATE) *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Oct 21. doi: 10.1111/jdv.14015. [Epub ahead of print]
- [13] Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apremilast in Psoriasis [ESTEEM] 1). *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(1):37–49.
- [14] Paul C, Cather J, Gooderham M, 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)
- [15] Reich K, Papp K, Gordon K, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: Pooled Safety Analysis of Two Phase 3, Randomized, Controlled Trials (ESTEEM 1 and 2) [Oral Presentation FC05.2]. Presented at: Presented at: the 23rd Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; October 8–11, 2014; Amsterdam, The Netherlands
- [16] Chimenti MS, Gramiccia T, Saraceno R, Bianchi L, Garofalo V, Buonomo O, Perricone R, Chimenti S, Chiricozzi A. apremilast for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(13):2083–94;
- [17] Deeks ED. apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2015;75(12):1393–403
- [18] Korman NJ, Poulin Y, Griffiths CEM, et al. apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Pooled 16-Week Efficacy in Patient Subgroups (ESTEEM 1 and 2). Abstract presented at the 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 20–24, 2015; San Francisco, CA Abstract#1099
- [19] Rich P, Gooderham M, Bachelez H, Goncalves J, Day RM, Chen R, Crowley J. apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with difficult-to-treat nail and scalp psoriasis: Results of 2 phase III randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and ESTEEM 2). *J Am Acad Dermatol*. 2015. pii: S0190-9622(15)02139-8.]
- [20] Bissonnette et al. apremilast, an oral phosphodiesterase-4 inhibitor, in the treatment of palmoplantar psoriasis: Results of a pooled analysis from phase II PSOR-005 and phase III Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apremilast in Psoriasis (ESTEEM) clinical trials in patients with moderate to severe psoriasis. *Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):99–105. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1164. Epub 2016 Mar 24
- [21] Thaci D, Kimball A. et al. apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, improves patient-reported outcomes in the treatment of moderate to severe psoriasis: results of two phase III randomized, controlled trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug 18. doi: 10.1111/jdv.13918. (Epub ahead of print)
- [22] Sobell JM, Foley P. Effects of apremilast on Pruritus and Skin Discomfort/Pain Correlate With Improvements in Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2016 May;96(4):514–20. doi: 10.2340/00015555-2360
- [23] Mease PJ. apremilast: a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis. *Rheumatol Ther*. 2014;1(1):1–20.
- [24] Edwards CJ, Blanco FJ, Crowley J, Barbara CA, Jaworski J, Aelion J, et al. (2016) apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis and current skin involvement: a phase III, randomised, controlled trial (PALACE 3). *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun;75(6):1065–73
- [25] Kavanaugh A, et al.: Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomised, placebo-controlled trial with apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor *Ann Rheum Dis* 2014;73:1020–1026)
- [26] Gladman D, Mease PJ, Kavanaugh A, et al. apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvements in enthesitis and dactylitis in patients with psoriatic arthritis: pooled results from three phase 3, randomized, controlled trials. Abstract presented at the Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology; October 25–30, 2013; San Diego, CA. Abstract #816
- [27] Papp K, Sobell J, et al. Safety and Tolerability of apremilast Up to 182 Weeks: Pooled Analyses From Phase 3 Clinical Trials. Abstract presented at: the 74th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 4–8, 2016; Washington, DC. Abstract #2347
- [28] Cutolo M, Myerson GE, Fleischmann RM, Lioté F, Díaz-González F, et al. (2016) A Phase III, Randomized, Controlled Trial of apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis: Results of the PALACE 2 Trial. *J Rheumatol*. 2016 Sep;43(9):1724–34

# Aspetti organizzativo-gestionali dell'utilizzo di apremilast nel contesto terapeutico italiano

*Anna Maria Ferriero, Marta Marino*

## INTRODUZIONE

La psoriasi (Pso) è una patologia a decorso cronico-ricidivante ed è oggi considerata una malattia sistemica piuttosto che una semplice affezione cutanea. Questo perché, oltre alle manifestazioni cutanee, è ormai noto che il processo infiammatorio cronico immuno-mediato che sottende lo sviluppo della malattia può determinare, o amplificare, alcune comorbidità ad essa associate. I pazienti con psoriasi, infatti, presentano un rischio più elevato rispetto alla popolazione generale di soffrire di ipertensione, diabete, dislipidemia, steatosi epatica non alcolica e sindrome metabolica [1,2]. Oltre a ciò, non è trascurabile l'effetto che la malattia di per sé ha sulla vita e sul benessere dei pazienti affetti. Essa, infatti, può essere associata a segni e sintomi dolorosi, debilitanti e ben visibili, che influenzano le attività lavorative e sociali quotidiane, così come i rapporti interpersonali. Come conseguenza, i pazienti hanno spesso anche difficoltà psico-sociali, come aumentata ansia, depressione e preoccupazioni, e tendono ad evitare le attività sociali [3]. Tutto questo quadro, caratterizzato da specifica sintomatologia cutanea, disagi legati al trattamento, presenza di comorbidità e, non in ultimo in quanto a importanza, dai risvolti psico-sociali negativi che il convivere con questo tipo di malattia comporta, determina una notevole riduzione della qualità della vita [4].

Scenario pressoché sovrapponibile, in termini di presenza di comorbidità, disagi psico-sociali e ridotta qualità della vita, si riscontra anche in pazienti con artrite psoriasica (PsA), nei quali, oltre alle manifestazioni cutanee, è presente anche la compromissione articolare, che comporta una limitazione della funzionalità fisica [5], com'è stato evidenziato anche nello

studio "Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis" (MAPP) che è la più grande survey condotta a livello multinazionale su Pso e PsA [6].

Notevole impatto sulla qualità della vita dei pazienti, inoltre, come già accennato, è legato al trattamento. Pso e PsA, infatti, essendo patologie a decorso cronico-ricidivante, richiedono terapie croniche e spesso di lunga durata.

Come già ampiamente trattato in altre sezioni del presente report, le opzioni terapeutiche disponibili per il trattamento di Pso e PsA sono varie. Per la Pso le terapie topiche sono largamente utilizzate, spesso come prima scelta in associazione ad altri interventi, come fototerapia e farmaci sistemici. Per la PsA, la prima scelta terapeutica è rappresentata dai FANS e dai corticosteroidi intra-articolari, seguiti da farmaci antireumatici modificanti la malattia (Disease Modifying Antirheumatic Drugs - DMARDs), sintetici convenzionali o biologici. Tra le diverse alternative, la scelta della terapia è influenzata da una serie di fattori tra cui la variante clinica di Pso e la superficie corporea colpita, così come il tipo di PsA e la parte del corpo interessata [7].

Particolare attenzione, tuttavia, va posta alla terapia sistemica, che ha mostrato un notevole incremento in dermatologia negli ultimi 20 anni, grazie all'aumento esponenziale dell'utilizzo di farmaci biologici e immunosoppressori. Attualmente, in dermatologia sono tre le classi di immunosoppressori sistemici comunemente utilizzate: corticosteroidi, farmaci non steroidei modificanti il processo immunitario e agenti biologici [8].

Sebbene questi farmaci siano essenziali per il trattamento di alcune patologie, essi non sono esenti da costi e conseguenze;

infatti, la maggior parte di questi agenti determina un certo grado di compromissione immunitaria, che causa un aumento della suscettibilità alle infezioni e una ridotta capacità dell'organismo di far fronte alle stesse. Il grado di immunocompromissione varia in base al farmaco, alla dose e alla durata del trattamento. Inoltre, ogni farmaco ha dei propri effetti idiosincratici che potrebbero necessitare di una valutazione pre-trattamento oltre che di un attento monitoraggio in corso di terapia [8]. Come conseguenza, la compliance dei pazienti al trattamento è spesso scarsa, con notevoli ripercussioni sull'esito della terapia stessa.

#### ADERENZA AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI NELLA PSORIASI E NELLA ARTRITE PSORIASICA

L'aderenza alla terapia è certamente riconosciuta come un'importante problematica nella gestione di patologie croniche, e in particolare di Pso e PsA, patologie per il trattamento delle quali è possibile fare affidamento su diverse categorie di farmaci, come precedentemente analizzato (cfr. Capitolo 2).

Per "aderenza al trattamento", secondo una definizione del WHO del 2003 pubblicata nel documento "Adherence to long term therapies: Evidence for action", si intende "il grado con il quale il comportamento di un soggetto – assumere un farmaco, seguire una dieta e/o modificare il proprio stile di vita – corrisponde a quanto concordato con l'operatore sanitario".

La stessa WHO evidenzia come il livello di aderenza alle terapie a lungo termine per le malattie croniche nei paesi sviluppati sia in media del 50%, con valori ancora più bassi nei Paesi in via di sviluppo [9].

Diversi i fattori che possono influenzare l'aderenza alla terapia. Si parte certamente dalle caratteristiche del farmaco, con le proprietà fisiche dei principi attivi, il veicolo in cui esso è dissolto e la facilità di utilizzazione, ma non bisogna trascurare gli aspetti relativi al percorso di cura del paziente, tra cui le necessità di monitoraggio da effettuare in corso di terapia, particolarmente con farmaci biologici [4].

Secondo un recente studio giapponese, condotto da Umezawa e colleghi su pazienti affetti da psoriasi in terapia con farmaci biologici e pubblicato su *The Journal of Dermatology*

[10], tre sono gli elementi che influiscono maggiormente su una migliore aderenza alla terapia: il costo dei farmaci, la frequenza delle visite, gli effetti collaterali della terapia. Tra gli altri fattori coinvolti viene evidenziata l'importanza dell'efficacia della terapia e della soddisfazione del paziente [11-13].

L'aderenza è certamente un fattore in grado di incidere sull'efficacia del trattamento sanitario. È dunque implicito come gli outcome sanitari dovrebbero essere correttamente e accuratamente valutati attraverso dati dimostrabili dell'efficacia dei trattamenti sanitari, a loro volta ottenibili attraverso programmi e progetti di valutazione finalizzati a determinare i livelli di aderenza stessa [9].

I dati presenti in letteratura che si focalizzano sull'utilizzo dei farmaci biologici e l'aderenza alla terapia con gli stessi in pazienti con Pso e PsA sono molteplici.

Partendo da una visione generale del trattamento terapeutico della Pso e della PsA, sembra opportuno riportare alcuni dati tratti da alcune tra le più recenti revisioni sistematiche di letteratura.

Thorneloe e colleghi [14] evidenziano un'aderenza non ottimale alla terapia, raccogliendo nella propria revisione studi che mostrano valori medi da 75% a 117,8%, ma certamente una evidenza maggiore di valori compresi tra il 14% e 67%.

Valori ulteriormente sovrapponibili quelli indicati da Augustin e colleghi [15] raccolti da 35 pubblicazioni focalizzate sulla psoriasi ed i trattamenti topici, sistemici e tramite UV, che stimano valori compresi tra il 27 e 97%, influenzati da età, sesso, fattori psicologici, malattia e trattamento-specifici.

Infine, ancora ad esempio, Devaux e colleghi [16], con 22 studi primari sull'applicazione di trattamenti topici nella psoriasi, stimano una aderenza compresa tra il 50% ed il 100%.

Focalizzando l'attenzione sui farmaci biotecnologici, il Sistema Nazionale per le Linee Guida, nella Linea Guida n.25 "Il trattamento della psoriasi nell'adulto", riporta alcuni dati relativi all'accettabilità e compliance del paziente all'assunzione di tale terapia.

Uno studio citato nelle Linee Guida, condotto da Gniadeki e colleghi, mostra una maggiore durata del trattamento, in pazienti non precedentemente trattati con anti-TNF- $\alpha$ , in primo luogo per infliximab, seguito da adalimumab (Hazard ratio vs infliximab 3,70; IC 95%: 1,99-6,89) ed etanercept (Hazard ratio

vs infliximab 3,18; IC 95%: 1,72-5,86). La durata del trattamento, rilevata a 4 anni, è stata ottenuta nel 70% dei pazienti trattati con infliximab e nel 40% dei pazienti trattati con etanercept o adalimumab. Tra i principali motivi di interruzione sono stati rilevati la perdita di efficacia (75%), che ha rappresentato la principale causa della progressiva perdita di aderenza del paziente al trattamento, e l'insorgenza di eventi avversi (12%) [17].

Infine vengono presentati i risultati dello studio di Clemmensen e colleghi [18]; essi mostrano che i pazienti trattati con ustekinumab hanno presentato un'adesione superiore al trattamento in confronto ad adalimumab ed etanercept (tasso di interruzione del trattamento ustekinumab vs adalimumab o etanercept: 4,2% vs 29%; Hazard ratio: 0,32; IC 95%: 0,15-0,67;  $p < 0,001$ ), indicando tra i motivi la perdita di efficacia o la comparsa di eventi avversi in proporzioni variabili.

Risultati sovrapponibili ai diversi studi presentati precedentemente emergono dall'Indagine Multinazionale condotta in Nord America ed Europa, che ha registrato le risposte di 3.426 pazienti affetti da Pso e/o PsA con l'obiettivo di comprendere i bisogni di tale popolazione. Lebowitz e colleghi, in merito all'aderenza al trattamento, hanno mostrato una discontinuità nell'assunzione della terapia orale pari al 57%, paragonata ad una percentuale del 45% per la terapia con farmaci biologici [6].

### PSORIASI E ARTRITE PSORIASICA: IL PERCORSO DI CURA E GLI ATTORI COINVOLTI

Pso e PsA, in considerazione della loro presentazione clinica e del decorso cronico-recidivante che le caratterizza, rappresentano patologie potenzialmente invalidanti sia da un punto di vista fisico che psicologico e necessitano di una gestione integrata multiprofessionale e multidisciplinare. Il percorso di diagnosi e cura di queste malattie, pertanto, deve prevedere necessariamente l'integrazione di diverse figure professionali [19-21] e deve puntare, così come sottolineato anche dal Patto per la Salute 2014-2016 in riferimento alle malattie croniche [22], alla deospedalizzazione, alla territorializzazione delle cure e alla continuità assistenziale [20].

Un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per Pso e PsA, inoltre, dovrebbe scandire in modo chiaro i vari passaggi,

in modo da favorire l'accesso del paziente e da orientarlo nei vari step del percorso stesso. In riferimento alla Pso, un esempio dei passaggi principali del percorso di cura è rappresentato nella Figura 1 [21]. Il PDTA di un paziente con psoriasi deve partire da un inquadramento generale, affidato al medico dermatologo, che rappresenta lo specialista di riferimento nel percorso di questa malattia; il dermatologo effettua una valutazione iniziale del paziente, richiede una consulenza specialistica nel caso di sospetta o accertata presenza di comorbidità, prescrive i farmaci e ne monitora efficacia ed effetti collaterali indesiderati [20,21]. Nel caso della PsA, lo specialista di riferimento per il trattamento delle manifestazioni articolari e muscolo-scheletriche della malattia può essere rappresentato dal reumatologo, mentre in presenza di un predominante o significativo coinvolgimento cutaneo lo specialista di riferimento è il dermatologo. Tuttavia, è imprescindibile e di fondamentale importanza la collaborazione fra specialisti, anche al fine di definire l'opzione terapeutica più appropriata [19].

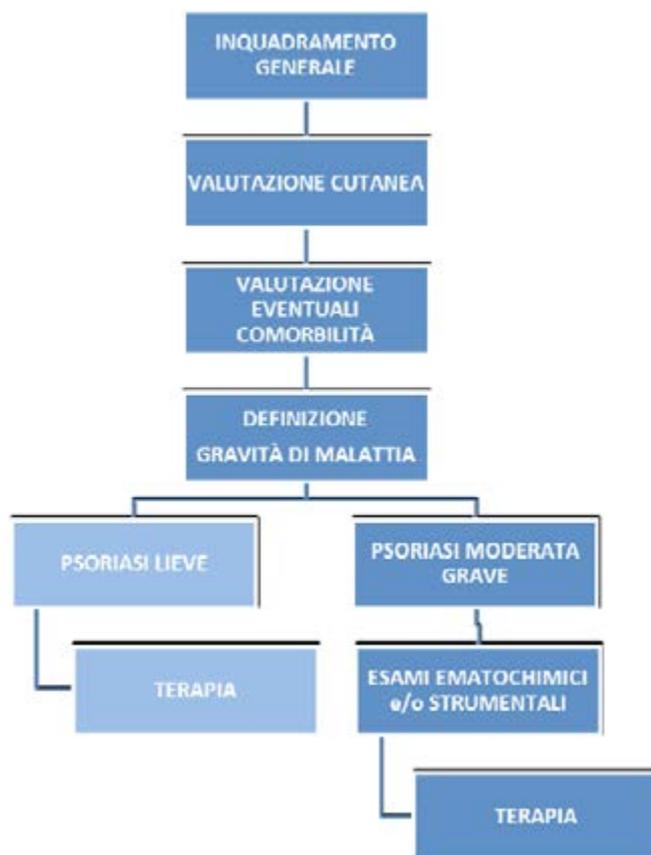
Punto fondamentale nel PDTA, al fine di orientare correttamente le azioni successive, è la valutazione iniziale del paziente, sebbene definire esattamente gli indici clinici di gravità nell'ambito della Pso - ampiamente descritti nel capitolo 2 del presente report - non sia semplice.

Sicuramente, tuttavia, l'inquadramento della gravità clinica della malattia è il punto di partenza per poter definire la terapia più adatta (Figura 2) [21,23].

Nella psoriasi di grado lieve la prima scelta è rappresentata dalla terapia topica, eventualmente affiancata dalla fototerapia. L'indicazione alle terapie sistemiche, invece, è rappresentata da forme gravi di psoriasi in placca, psoriasi pustolosa, eritrodermia psoriasica e PsA, dai casi in cui le terapie topiche e la fototerapia si siano rivelate inefficaci o ancora da una malattia che colpisca sedi a forte impatto psicologico come volto e mani. Si ritiene che circa il 20-30% dei pazienti affetti da psoriasi/artropatia psoriasica sia candidato ad una terapia sistemica [20]. Come discusso precedentemente, tuttavia, la terapia sistemica, sebbene efficace, è gravata da numerosi effetti collaterali; pertanto, prima di iniziare un trattamento con questi farmaci è necessario effettuare una valutazione completa del paziente, che comprenda anche una serie di

FIGURA 1

STEP PRINCIPALI DEL PDTA DELLA PSORIASI



Tratta da: [21]

esami di laboratorio (Figura 3) [23].

Ciò vale soprattutto nel caso della terapia con farmaci biologici [23], seconda scelta per il trattamento della psoriasi rispetto a cortisonici, ciclosporina e metotrexato [24]. In questo caso, oltre agli accertamenti già indicati in generale per i trattamenti sistemici, recenti Linee Guida europee identificano alcune popolazioni di pazienti, con determinate condizioni cliniche, per le quali è necessario effettuare valutazioni particolari e specifiche prima dell'inizio di una terapia sistemica con farmaci biologici (Tabella 1) [25].

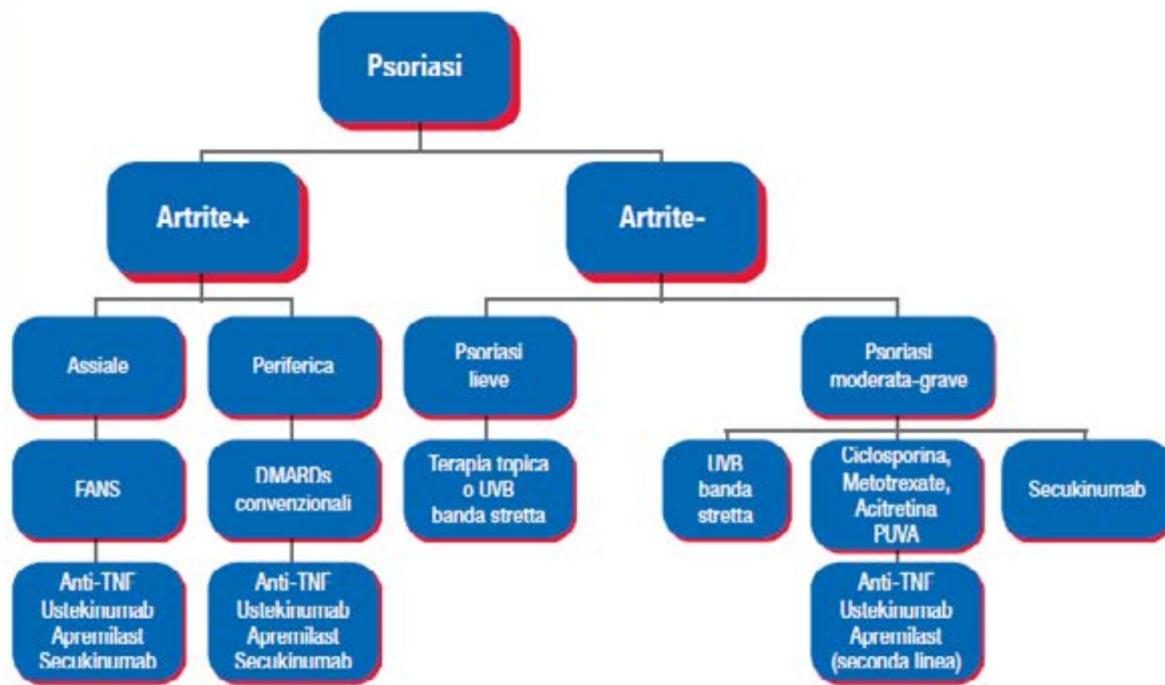
Questo screening si rende necessario in quanto i pazienti che ricevono un farmaco biologico possono presentare un rischio maggiore di sviluppare o andare incontro a una ricaduta di determinate malattie. Infatti, i principali problemi di tossicità dei farmaci biologici in generale riguardano: la riattivazione di tubercolosi e la possibilità di infezioni opportunistiche, la possibilità

di scatenare malattie demielinizzanti (per i farmaci antagonisti del TNF- $\alpha$ ), l'induzione di auto-immunità, la formazione di anticorpi neutralizzanti il farmaco (specie per i farmaci antagonisti del TNF- $\alpha$ ), il possibile aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori (rilevante solo per gli antagonisti di IL12/23), il deterioramento di un'insufficienza cardiaca congestizia (da considerare solo per i farmaci antagonisti del TNF- $\alpha$ ), la possibilità teorica di una interferenza con i meccanismi di immunosorveglianza anti-tumorale [8,23]. Di particolare importanza è anche la valutazione dello stato vaccinale del paziente e la somministrazione delle vaccinazioni necessarie, in particolar modo quella anti-influenzale e quella anti-pneumococcica [8].

Oltre allo screening pre-trattamento, inoltre, la terapia con farmaci biologici necessita di un monitoraggio di alcuni parametri di laboratorio, da valutare di caso in caso in base alla terapia in corso e alle condizioni cliniche del paziente [25].

FIGURA 2

CRITERI DI UTILIZZO DEI TRATTAMENTI NELLA PSORIASI IN FUNZIONE DELLA GRAVITÀ DELLA MALATTIA



Tratta da: [23]

FIGURA 3

BATTERIA D'ESAMI DA PROPORRE PRIMA DELL'AVVIO DEL TRATTAMENTO SISTEMICO

Esame	Ciclosporina	MTX	Acitretina	Anti-TNF $\alpha$	Ustekinumab
Emocromo con formula	X	X	X	X	X
Glicemia	X		X		
Assetto lipidico*	X	X	X	X	X
Transaminasi e gamma GT	X	X	X	X	X
Creatininemia, microalbuminuria	X	X	X		-
PCR	X	X	X	X	X
Screening epatite B-C	X	X	X	X	X
Test di gravidanza (donne in età fertile)	X	X	X	X	X
HIV	X	X	-	X	X
Screening TBC <sup>^</sup>				X	X
CMV (se paziente HIV+)				X	X

\* Colesterolo totale, HDL, LDL; trigliceridi. <sup>^</sup> Quantiferon (se non disponibile test di Mantoux).

Tratta da: [23]

Nella gestione di una patologia cronica, come la Pso o la PsA, infine, un altro aspetto fondamentale da prendere in considerazione è la necessità di garantire continuità assistenziale, informazione e sostegno, per fare in modo che i pazienti raggiungano un certo grado

di self-management. A tal proposito, il modello integrato più adatto potrebbe essere rappresentato dal Chronic Care Model (CCM), che da un lato offre supporto al malato, dall'altro lo sollecita ad adottare comportamenti funzionali affinché la patologia non si aggravi.

**TABELLA 1**
**CONDIZIONI CLINICHE CHE IDENTIFICANO POPOLAZIONI SPECIALI DI PAZIENTI A CUI È NECESSARIO PRESTARE PARTICOLARE ATTENZIONE PRIMA DI INIZIARE UNA TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI**

Malattie infettive
Epatiti e altre disfunzioni epatiche
HIV
Neoplasie, compresi i linfomi e i tumori cutanei
Malattie neurologiche
Cardiopatía ischemica e scompenso cardiaco
Diabete mellito
Insufficienza renale
Altro

Elaborazione da: [25]

Tale modello è basato sull'interazione tra il paziente - reso esperto da opportuni interventi di informazione e di addestramento - e il team multi-professionale e descrive aspetti organizzativi ritenuti fondamentali per garantire un'assistenza efficace ed efficiente ai pazienti con patologie croniche [26].

### POSSIBILI IMPLICAZIONI LEGATE ALL'INTRODUZIONE DI APREMILAST NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO

Nel percorso di cura sopra descritto emerge in modo chiaro come la terapia sistemica per Pso e PsA sia gravata da un notevole carico assistenziale, sia per il paziente che per l'organizzazione sanitaria stessa. Infatti, sebbene sia ampiamente dimostrato che i farmaci sistemici attualmente utilizzati siano in grado di alleviare le manifestazioni cutanee e articolari della malattia, esistono diversi limiti legati al loro utilizzo nella pratica clinica. Basti pensare ai possibili effetti collaterali che rendono necessario un monitoraggio costante durante la terapia o alle conseguenze dell'immunosoppressione legata al trattamento con farmaci biologici. Se si considera, poi, che decidere di iniziare un farmaco biologico significa iniziare una "vita di terapia biologica" [27], si rende ancora più manifesto l'impatto che hanno Pso e PsA sulla vita dei pazienti e sulle organizzazioni sanitarie.

È in questo quadro che si inserisce Otezla (apremilast), inibitore orale a basso peso molecolare della fosfodiesterasi-4 (PDE4) che agisce a livello intracellulare per modulare

una rete di mediatori pro-infiammatori e antinfiammatori [28].

In virtù del suo innovativo meccanismo d'azione, del suo profilo di efficacia e sicurezza, dell'assenza di necessità di eseguire esami di prescreening e monitoraggio laboratoristico in corso di terapia, Otezla costituisce un'importante alternativa terapeutica ai trattamenti biologici attualmente disponibili. Infatti, uno dei problemi attuali nella terapia di Pso e PsA è che, in considerazione delle criticità legate alla terapia sistemica, si tende a ritardare l'inizio della stessa. Tuttavia, è ormai opinione comune che bisognerebbe evitare il ritardo nel passaggio a una terapia sistemica, soprattutto nel caso della PsA, in quanto nella maggior parte delle patologie reumatiche croniche, la progressività del danno si ha nei primi anni dalla comparsa della malattia, periodo in cui, tra l'altro, la patologia è più sensibile al trattamento e il danno può essere ancora reversibile. Per tali ragioni, inoltre, un altro aspetto fondamentale è la diagnosi precoce, che è essenziale non solo per ritardare l'evoluzione della patologia reumatica, ma anche per favorire, con gli appropriati trattamenti, una migliore qualità di vita [27]. Qualità della vita che, come già evidenziato, risulta spesso compromessa nei pazienti affetti da Pso e PsA e che, quindi, deve rappresentare uno degli obiettivi a cui la terapia deve necessariamente tendere. In questo senso, Otezla potrebbe rappresentare un valore aggiunto. È stato osservato, infatti, che questo farmaco migliora in maniera significativa le manifestazioni tipiche della malattia, tra le quali il coinvolgimento di entesi e la dattilite in PsA e quelle a carico di aree "difficili da trattare" come le unghie, il cuoio

capelluto e le superfici palmoplantari in caso di psoriasi. Inoltre, che Otezla sia in grado di impattare positivamente sulla qualità della vita dei pazienti affetti da psoriasi o PsA è evidenziato anche dal miglioramento di indici quali il DLQI, il punteggio VAS per il prurito in psoriasi e l'HAQ-DI in PsA [28,29]. Il minor impatto di Otezla sulla vita quotidiana è legato anche al vantaggio della somministrazione orale, agli effetti indesiderati per lo più lievi o moderati, al profilo di sicurezza del farmaco, che non rende necessario un prescreening per escludere infezioni croniche latenti quali la tubercolosi, né un monitoraggio del trattamento che preveda esecuzioni di indagini laboratoristiche periodiche [28,29]. Tutti questi elementi potrebbero rendere il farmaco più accettabile per i pazienti.

Come discusso precedentemente, infatti, lo screening e il monitoraggio in corso di terapia con farmaci biologici rappresentano un impegno notevole per i pazienti e i caregiver così come anche per le organizzazioni sanitarie stesse. In questo modo, oltre al burden legato alla presentazione clinica della malattia si aggiunge il carico legato alla gestione della stessa, con la necessità di frequenti accessi in ospedale, sia per il monitoraggio che per la somministrazione dei farmaci [27].

In conclusione, il decorso cronicorecidivante di Pso e PsA, nonché le loro manifestazioni sistemiche, determinano un considerevole impatto sulla vita e sul benessere dei pazienti affetti, con notevole riduzione della qualità della vita. Con l'aumento esponenziale dell'utilizzo di farmaci biologici, si è vista la necessità di fare un quadro dell'impatto che il loro utilizzo determina nella gestione della patologia. Innanzitutto, in termini di aderenza alla terapia - fattore in grado di incidere sull'efficacia del trattamento - si è visto come in pazienti con Pso e PsA, negli studi considerati essa vari dal 14% al 100%, con valori altrettanto variabili di adesione e interruzione del trattamento se si considerano i farmaci biotecnologici. Ciò è dovuto soprattutto al burden legato al trattamento stesso. Pertanto, un trattamento efficace in grado di ridurre significativamente il carico assistenziale, attraverso la riduzione degli accessi ospedalieri, grazie alla formulazione orale e alla mancanza di screening e monitoraggio periodico, oltre che - per gli stessi motivi - di impattare positivamente sulla qualità della vita dei pazienti, potrebbe rappresentare una svolta nel trattamento di queste patologie, la cui gestione è attualmente impattata da notevoli criticità.

## Bibliografia

- [1] Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S et al.; Psocare Study Group. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Jan;27(1):e30-41.
- [2] Gottlieb AB, Dann F. Comorbidities in Patients with Psoriasis. *Am J Med.* 2009 Dec;122(12):1150.e1-9.
- [3] Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A et al.; EUROPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol.* 2006 Oct;155(4):729-36.
- [4] Ministero della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Associazione Dermatologi Ospedalieri Italiani. Sistema Nazionale per le Linee Guida. Linea Guida 25 - Il trattamento della Psoriasi. Maggio 2013.
- [5] Lee S, Mendelsohn A, Sarnes E. The Burden of Psoriatic Arthritis. A Literature Review from a Global Health Systems Perspective. *P T.* 2010 Dec;35(12):680-9.
- [6] Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014 May;70(5):871-81.e1-30.
- [7] Deeks ED. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs* (2015) 75:1393-1403.
- [8] Goyal A, Goyal K, Merola JF. Screening and Vaccinations in Patients Requiring Systemic Immunosuppression: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol.* 2015 Jun;16(3):179-95.
- [9] Adherence to long term therapies: Evidence for action© World Health Organization 2003.
- [10] Umezawa Y, Nobeyama M, Hayashi O, et al. Drug survival rates in patients with psoriasis after treatment with Biologics. *J Dermatol*

- 2013;40(12):1008-1013.
- [11] McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288(22): 2868–2879.
- [12] Lee IA, Maibach HI. Pharmionics in dermatology: a review of topical medication adherence. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7(4): 231–236.
- [13] Storm A, Andersen SE, Benfeldt E, Serup J. One in 3 prescriptions are never redeemed: primary nonadherence in an outpatient clinic. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59(1): 27–33.
- [14] Thorneloe RJ, Bundy C, Griffiths CE, Ashcroft DM, Cordingley L. Adherence to medication in patients with psoriasis: a systematic literature review. *Br J Dermatol*. 2013 Jan;168(1):20-31.
- [15] Augustin M, Holland B, Dartsch D, Langenbruch A, Radtke MA. Adherence in the treatment of psoriasis: a systematic review. *Dermatology*. 2011;222(4):363-74.
- [16] Devaux S, Castela A, Archier E et al. Adherence to topical treatment in psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 May;26 Suppl 3:61-7.
- [17] Gniadecki R, Kragballe K et al. Comparison of drug survival rates for adalimumab, etanercept and infliximab in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol* 2011;164(5):1091-6.
- [18] Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Sep;25(9):1037-40.
- [19] Regione Emilia-Romagna. Trattamento dell'artrite psoriasica nell'adulto Linee guida terapeutiche - Aprile 2014. Disponibile online al sito: [http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/209\\_ig\\_APsoriasica.pdf/view](http://salute.regione.emilia-romagna.it/documentazione/ptr/elaborati/209_ig_APsoriasica.pdf/view) (Ultimo accesso: 31.07.2015)
- [20] Fondazione IRCCS Policlinico “San Matteo” Protocollo terapeutico aziendale per il trattamento con farmaci biologici della psoriasi Rev. 1 del 18 novembre 2008.
- [21] Consensus Psoriasi Toscana. Disponibile online al link: [http://servizi.salute.toscana.it/csr/img/getfile\\_img1.php?id=24020](http://servizi.salute.toscana.it/csr/img/getfile_img1.php?id=24020) (Ultimo accesso: 02.08.2015)
- [22] Ministero della Salute. Patto per la salute 2014-2016. Disponibile online al link: [http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC\\_044351\\_82%20CSR%20PUNTO%20%2016%20ODG.pdf](http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_044351_82%20CSR%20PUNTO%20%2016%20ODG.pdf) (Ultimo accesso: 03.08.2015)
- [23] Naldi L, Pini P, Girolomoni G. Gestione clinica della Psoriasi. Per il medico di medicina generale e lo specialista ambulatoriale. Pacini Editore Srl. Febbraio 2016. Disponibile online al link: [https://www.progettoasco.it/riviste/rivista\\_diseasemanagement/dm\\_psoriasi.pdf](https://www.progettoasco.it/riviste/rivista_diseasemanagement/dm_psoriasi.pdf) (Ultimo accesso: 25.11.2016)
- [24] Bertini Malgarini R, Pimpinella G, Pani L (AIFA). Farmaci biologici nel trattamento della psoriasi: differenze nei criteri di valutazione tra USA e Unione Europea. Istituto Superiore di Sanità. XXI Seminario Nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Roma, 10 dicembre 2012. Disponibile online al link: [http://www.iss.it/binary/publ/cont/12\\_C6.pdf](http://www.iss.it/binary/publ/cont/12_C6.pdf) (Ultimo accesso: 25.11.2016)
- [25] EDF in cooperation with EADV and IPC. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris Update 2015. Disponibile online al link: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/jdv.13354/asset/supinfo/jdv13354-sup-0001-DataS1.pdf?v=1&s=b537740852c89200b2131f209dbd2a0af20e ad88> (Ultimo accesso: 25.11.2016)
- [26] Specchia ML, Capizzi S, Venditti A, Veneziano MA, La Torre G, Ricciardi W. Aspetti gestionali, organizzativi e di accesso relativi al trattamento con toclizumab nel contesto di cura italiano. *IJPH - Year 8, Volume 7, Number 2, Suppl. 2, 2010*.
- [27] CARE Regioni. Costi dell'Assistenza e Risorse Economiche. Nuove strategie di cura nelle patologie infiammatorie croniche. Supplemento a Care n. 1 gennaio-febbraio 2010. Disponibile online al link: [http://careonline.it/wp-content/uploads/2011/02/regioni\\_1\\_20101.pdf](http://careonline.it/wp-content/uploads/2011/02/regioni_1_20101.pdf) (Ultimo accesso: 12.10.2015)
- [28] European Medicines Agency (EMA). Otezla. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile online al link: [http://www.ema.europa.eu/docs/it\\_IT/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003746/WC500182627.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf) (Ultimo accesso: 01.08.2015)
- [29] Gooderham M, Papp K. apremilast in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Skin Therapy Lett*. 2015 Sep;20(5):1-6.



# Analisi della farmacoutilizzazione e calcolo del consumo di risorse sanitarie nei pazienti affetti da psoriasi e nei pazienti affetti da artrite psoriasica

Luca Degli Esposti<sup>1</sup>, Valentina Perrone<sup>1</sup>, Diego Sangiorgi<sup>1</sup>, Stefano Buda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> CliCon Srl, Health Economics and Outcomes Research, Ravenna, Italy

## INTRODUZIONE

La psoriasi (Pso) è una malattia infiammatoria cronica immuno-mediata, su base genetica, che può coinvolgere molteplici organi e apparati con pesanti ripercussioni sulla qualità della vita. I dati epidemiologici europei inoltre, confermano che circa lo 0,8-4,5% della popolazione caucasica è affetta da tale disordine infiammatorio [1]. La Pso ha una prevalenza nella popolazione generale italiana stimata pari a 2,8% con un eccesso di casi nel sesso maschile rispetto a quello femminile [2]. Circa il 30% dei pazienti affetti da Pso (con un range che può andare dal 6% al 42%) sviluppa successivamente l'artrite psoriasica (PsA) [3]. La PsA è una malattia autoimmune infiammatoria cronica delle articolazioni associata alla presenza di psoriasi cutanea o alla familiarità per Pso [4]. Nella popolazione generale italiana la prevalenza stimata di PsA risulta pari allo 0,42% [5].

Una diagnosi tempestiva (idealmente entro i primi 12 mesi dalla comparsa dei sintomi) ed il trattamento della Pso e PsA possono aiutare a prevenire o ritardare la progressione della malattia, evitando che l'infiammazione induca dei danni permanenti ed irreversibili, elementi caratteristici di una forma grave invalidante che ha un forte impatto sulla qualità di vita.

La terapia varia in funzione alla storia clinica del paziente, alla gravità del coinvolgimento articolare ed al profilo di tollerabilità dei diversi tipi di farmaci. Le modalità terapeutiche per la Pso

sono molteplici, comprendono: trattamenti topici, trattamenti con luce ultravioletta, trattamenti sistemici convenzionali [metotrexato, ciclosporina, acitretina], ed i cosiddetti farmaci "biologici" rivolti contro singole citochine pro infiammatorie [farmaci anti-tumour necrosis factor-alfa (anti TNF- $\alpha$ ), inibitori dell'interleuchina (IL) - 12/23/17] e l'inibitore delle fosfodiesterasi 4 (PDE4) [6]. La gestione del trattamento della PsA comprende: farmaci sintomatici [farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS), glucocorticoidi, farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) tradizionali (metotrexato, leflunomide, ciclosporina, sulfasalazina), i farmaci biologici (anti TNF- $\alpha$ , anti-IL 12/23/17) e l'inibitore delle PDE4 [7,8].

Ad oggi, secondo le direttive dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), i farmaci biologici nel trattamento della Pso e PsA sono prescrivibili e rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dopo risposta inadeguata, intolleranza o controindicazioni ad altri trattamenti sistemici disponibili e/o presenza di specifiche controindicazioni agli stessi.

Questo studio si è posto, in primo luogo, l'obiettivo di descrivere i percorsi terapeutici dei pazienti affetti da Pso e PsA, in un setting di normale pratica clinica. Un ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di valutare il consumo di risorse sanitarie nei pazienti affetti da Pso e PsA, in termini di trattamento con farmaci, indagini diagnostiche, visite specialistiche e ricoveri ospedalieri, in riferimento alla strategia terapeutica utilizzata.

## METODI

### Fonte dei dati

I dati dei soggetti analizzati sono stati estratti da database amministrativi di cinque Aziende Sanitarie Locali (ASL), distribuite sul territorio nazionale, con una popolazione di assistibili pari a circa 3,3 milioni.

Sono stati analizzati i seguenti archivi: *Anagrafe Assistibili* (AA), contenente le caratteristiche demografiche dei soggetti oggetto dello studio (sesso ed età); *Farmaceutica (Assistenza Farmaceutica Territoriale e Farmaci ad Erogazione Diretta - AFT/FED)*, contenente tutte le informazioni relative ai trattamenti farmacologici erogati ai soggetti oggetto dello studio in regime di rimborso da parte del SSN, come ad esempio il codice *Anatomical-Therapeutic-Chemical* (ATC) del farmaco prescritto, il numero di confezioni, il numero di unità per confezione, la dose, il costo unitario e la data di prescrizione; *Scheda di Dimissione Ospedaliera* (SDO), contenente le informazioni alla dimissione per ogni ricovero, in particolare data di ammissione e di dimissione, diagnosi principale ed accessorie, codificate in accordo all'*International Classification of Diseases, IX Revisione, Clinical Modification* (ICD-9-CM); *Specialistica Pubblica Ambulatoriale* (SPA), registra le prestazioni specialistiche (visite, test di laboratorio, test diagnostici) erogati al paziente oggetto delle analisi e che sono stati erogati in regime di convenzione con il SSN; *Esenzioni per patologia*, contenente tutti i codici ICD-9-CM relativi alle esenzioni per patologia associate ai pazienti oggetto dello studio; da tale archivio saranno derivate le informazioni utili per l'identificazione di diagnosi e/o comorbidità (da integrare con quelle derivanti dai ricoveri ospedalieri e dall'uso di farmaci).

In ottemperanza alla normativa sulla *privacy* (D.lgs. 196/03 e successive modificazioni), il codice identificativo dell'assistibile è stato criptato ed ai soggetti incaricati del trattamento di tali dati ai fini dell'analisi non è stato fornito alcun dato dal quale fosse possibile risalire in modo diretto o indiretto all'identità del paziente. L'identificativo anonimo del paziente contenuto in ogni archivio ha permesso il *linkage* tra i vari database. In ottemperanza alla normativa vigente in materia di conduzione di analisi osservazionali retrospettive, [9] il

presente studio è stato notificato al Comitato Etico Locale di ogni ASL partecipante.

### Pazienti inclusi

Sono stati inclusi tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci biologici per Pso o PsA nel periodo dall'1 gennaio 2010 al 31 Dicembre 2013 (periodo di inclusione). La data della prima prescrizione di biologici nel periodo di inclusione è stata definita come data-indice. Tutti i pazienti sono stati osservati per 12 mesi a partire dalla data-indice (periodo di osservazione, follow-up) e caratterizzati nei 12 mesi precedenti la data-indice (periodo di caratterizzazione).

Le diagnosi di Pso ed PsA sono state identificate mediante ricoveri ospedalieri o codici di esenzione per Pso [codice ICD-9-CM=696.1 o codice esenzione 045.696.1] o PsA (codice ICD-9-CM= 696.0 o codice esenzione 045.696.0), prescrizioni farmaceutiche per farmaci anti-psoriatici ad uso topico [codice ATC= D050A].

Per l'analisi sono stati considerati i seguenti farmaci biologici: adalimumab (codice ATC= L04AB04), etanercept (codice ATC= L04AB01), infliximab (codice ATC= L04AB02), ustekinumab (codice ATC= L04AC05), golimumab (codice ATC= L04AB06). I pazienti "naïve" al trattamento con biologico sono stati definiti come soggetti che non avevano una prescrizione nell'anno precedente alla prescrizione indice. I pazienti "established" a trattamento con biologico sono stati definiti come soggetti che hanno almeno una prescrizione nel periodo di caratterizzazione.

Nei pazienti inclusi nello studio, è stata inoltre valutata la presenza di un pregresso trattamento con farmaci sistemici convenzionali [comprendente, per i pazienti Pso: metotrexato (codici ATC: L01BA01, L04AX03), ciclosporina (codici ATC: L04AD01, S01XA18), acitretina (codice ATC: D05BB02) e per i pazienti PsA: metotrexato (codici ATC: L01BA01, L04AX03), leflunomide (codice ATC: L04AA13), ciclosporina (codici ATC: L04AD01, S01XA18), sulfasalazina (codice ATC: A07EC01)], mediante la presenza di almeno una prescrizione per tali farmaci durante il periodo di caratterizzazione.

I pazienti in analisi sono stati caratterizzati in funzione della strategia terapeutica alla data indice; inoltre tutti gli inclusi sono stati

caratterizzati per sesso, età e sulla base del Charlson Comorbidity Index (CCI)10 (indice di comorbilità).

Sono stati esclusi tutti i pazienti con diagnosi concomitante di: artrite reumatoide (codice ICD-9-CM= 714 o codice esenzione 006), spondilite anchilosante (codice ICD-9-CM= 720.0 o codice esenzione 054) e morbo di Chron (codice ICD-9-CM= 555 o codice esenzione 009).

#### Analisi dei costi

L'analisi economica, è stata condotta nella prospettiva del SSN italiano. I costi rilevati dagli archivi analizzati sono stati suddivisi in inerenti e non inerenti alle patologie in analisi. Nell'analisi dei costi sono stati valutati i trattamenti farmacologici, gli accertamenti diagnostici ed i ricoveri ospedalieri erogati nel periodo di caratterizzazione ed osservazione.

Per i trattamenti, è stato considerato il prezzo di fustella al momento dell'acquisto del farmaco; le prestazioni ambulatoriali sono state valorizzate tramite nomenclatore tariffario regionale; e per quanto riguarda i ricoveri, la tariffa della singola ospedalizzazione deriva direttamente dal DRG (Diagnosis Related Groups, Raggruppamenti omogenei di diagnosi) assegnato regionalmente, eventualmente maggiorato nel caso in cui l'ospedalizzazione abbia richiesto giornate di degenza oltre il valore soglia del singolo DRG.

#### Analisi statistica

I dati sono espressi come media  $\pm$  deviazione standard (DS) per le variabili continue e come percentuali per le variabili categoriali. Tutte le analisi sono state svolte utilizzando SPSS-Windows versione 18.0.

## RISULTATI

Sulla base dei criteri di inclusione, il numero di pazienti di età maggiore o uguale a 18 anni affetti da Pso/PsA, naive al trattamento con farmaci biologici è risultato pari a 351 (Figura 1) di cui 214 pazienti erano di sesso maschile (61%). L'età media è risultata pari a 50,3 anni (DS  $\pm$  13,7). Per quanto riguarda le comorbilità, il 26% dei pazienti inclusi presentava un CCI score  $>0$ . La Tabella 1 riporta le caratteristiche demografiche dei pazienti inclusi nello studio stratificate in base alla diagnosi di Pso/PsA. La distribuzione dei pazienti inclusi per biologico prescritto al baseline (data indice) è riportata in Figura 2. I dati mostrano che alla data indice la percentuale maggiore di pazienti era in trattamento con etanercept (nel 41 e 34% della coorte Pso e PsA, rispettivamente) ed adalimumab (nel 35 e 40% della coorte Pso e PsA, rispettivamente).

In relazione ai trattamenti farmacologici prescritti durante il periodo di caratterizzazione, i risultati evidenziano che tra i pazienti affetti da Pso ed avviati al trattamento con farmaci biologici poco più della metà presentava un pregresso utilizzo di farmaci sistemici convenzionali, mentre quasi la totalità dei pazienti con diagnosi di PsA presentavano precedenti trattamenti con terapia sistemica (Figura 3). Dopo l'avvio al trattamento con i farmaci biologici, l'uso di farmaci sistemici convenzionali è diminuito in entrambe le coorti di pazienti, circa 1/3 dei pazienti affetti da Pso ed 1/5 dei pazienti affetti da PsA trattati con farmaci biologici li utilizzano in monoterapia.

I farmaci maggiormente prescritti sia nei pazienti affetti da Pso che nei pazienti affetti da PsA sono stati: gli antibiotici per uso sistemico (codice ATC: J01) ed i farmaci per le malattie correlate all'acidosi (codice ATC: A02) con un consumo minore durante il periodo

TABELLA 1

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI AFFETTI DA PSORIASI (Pso) O ARTRITE PSORIASICA (PSA)			
	Totale	Pso	PsA
N	351	252	99
Età (media $\pm$ DS)	50.3 $\pm$ 13.7	49.7 $\pm$ 14.4	51.8 $\pm$ 11.9
Maschi (n, %)	214 (61)	160 (63)	54 (55)
Indice di morbilità di Charlson (media $\pm$ DS)	0.4 $\pm$ 1.0	0.4 $\pm$ 1.0	0.4 $\pm$ 1.0
Indice di morbilità di Charlson (n, %) $>0$	93 (26)	70 (28)	23 (23)

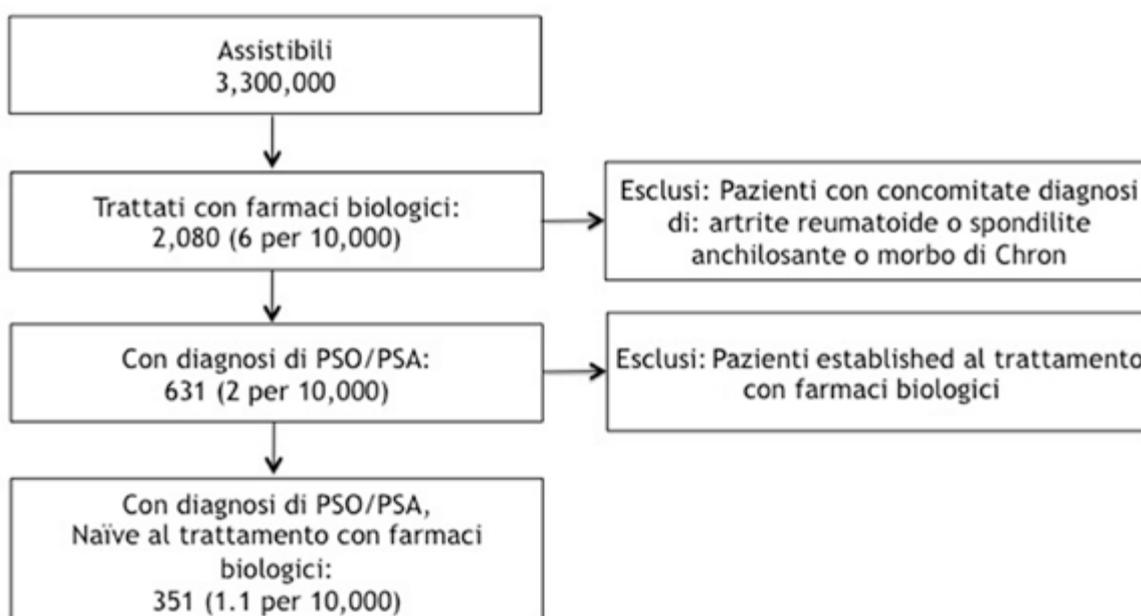
Abbreviazione: DS, deviazione standard;

di follow-up. In Figura 4 viene riportata la distribuzione delle procedure diagnostiche, principali ed accessorie, effettuate durante il periodo di caratterizzazione e follow-up. L'incidenza di ricoveri, principalmente in regime di day hospital, diminuisce dopo l'avvio al trattamento con il farmaco biologico sia nella coorte di pazienti con Pso (dal 12,3% al 3,2% in regime di day hospital e dal 2,4% al 0,4% per i ricoveri ordinari) che nella coorte

di pazienti con PsA (dal 11,1% al 8,1% in regime di day hospital e dal 10,1% al 3% per i ricoveri ordinari) (Figura 5). Le principali cause di ricovero erano riconducibili ad ospedalizzazioni Pso/PsA correlate [codice ICD-9-CM: 696 (psoriasi ed affezioni simili)] ed a condizioni cardiometaboliche [(codice ICD-9-CM: 401 (ipertensione essenziale), 250 (diabete mellito), 278 (sovrappeso, obesità ed altri stati di iperalimentazione)]. I pazienti

FIGURA 1

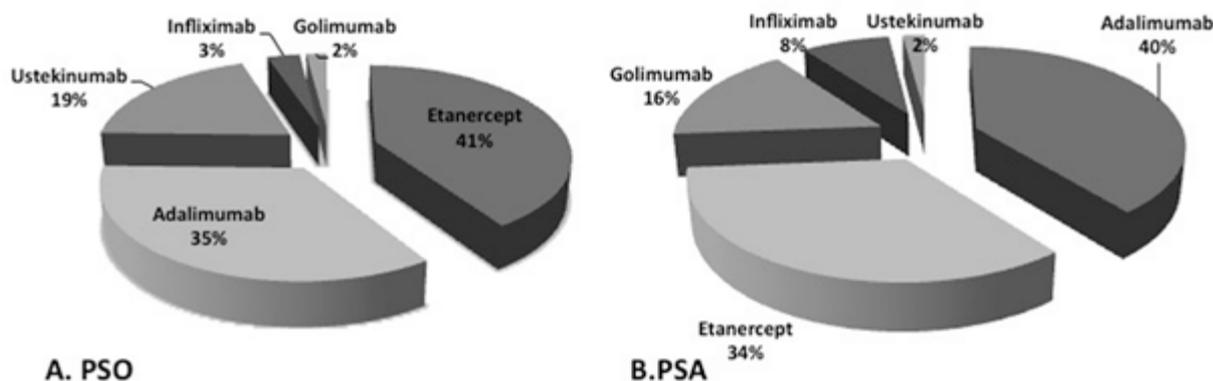
FLOW CHART DEI PAZIENTI INCLUSI NELLO STUDIO



Abbreviazioni: PSO, psoriasi; PSA, artrite psoriasica.

FIGURA 2

STRATEGIA TERAPEUTICA ALLA DATA INDICE [A, PSORIASI (Pso); B, ARTRITE PSORIASICA (PSA)]

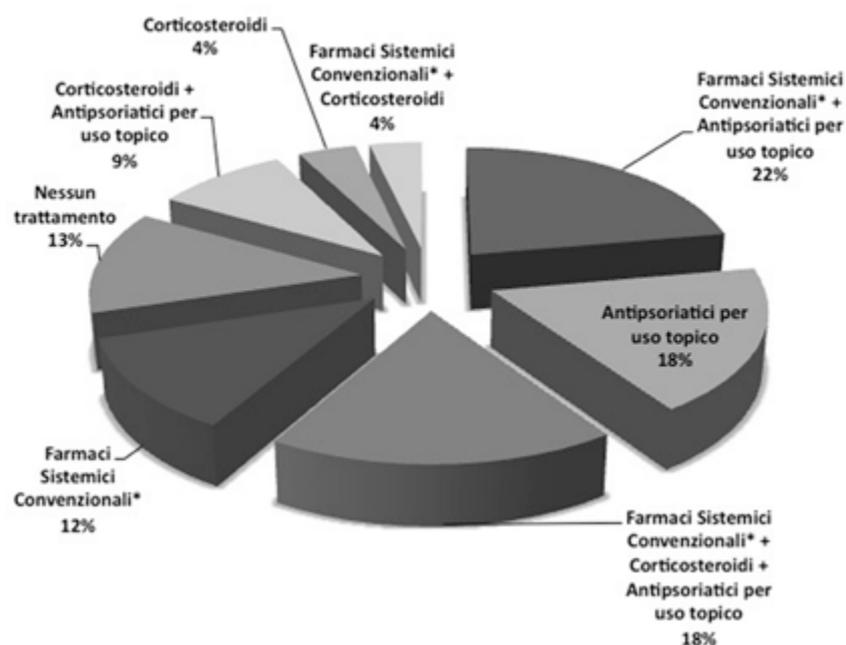


Abbreviazioni: PSO, psoriasi; PSA, artrite psoriasica.

FIGURA 3

UTILIZZO DI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI INERENTI A PSA E Pso NEL PERIODO DI CARATTERIZZAZIONE\*\* IN PAZIENTI NAIVE AL TRATTAMENTO CON BIOLOGICO [A, PSORIASI (Pso)]

## A. Pso



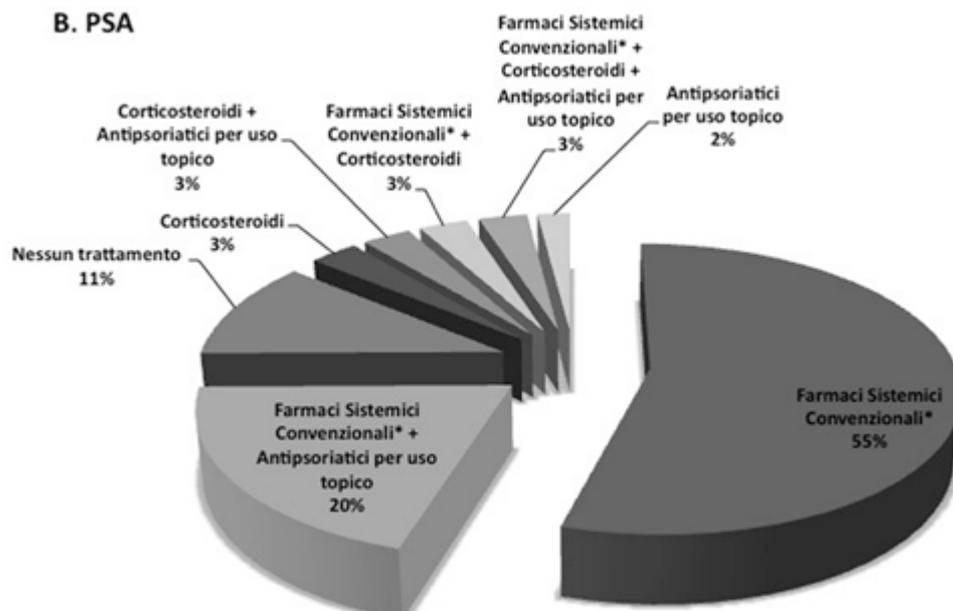
Abbreviazioni: Pso, psoriasi.

Note: Farmaci Sistemici Convenzionali\*: metotrexato (codici ATC: L01BA01, L04AX03), ciclosporina (codici ATC: L04AD01, S01XA18), acitretina (codice ATC: D05BB02); periodo di caratterizzazione\*\*: 12 mesi precedenti la data indice.

FIGURA 3

UTILIZZO DI TRATTAMENTI FARMACOLOGICI INERENTI A PSA E Pso NEL PERIODO DI CARATTERIZZAZIONE\*\* IN PAZIENTI NAIVE AL TRATTAMENTO CON BIOLOGICO [B, ARTRITE PSORIASICA (PSA)]

## B. PSA



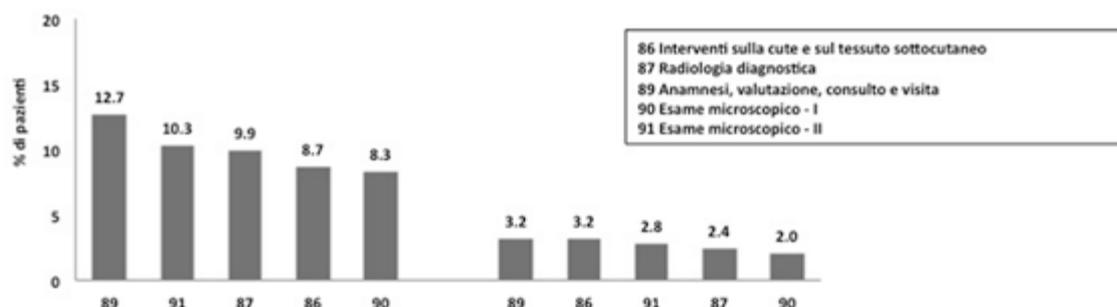
Abbreviazioni: PSA, artrite psoriasica.

Note: Farmaci Sistemici Convenzionali\*: metotrexato (codici ATC: L01BA01, L04AX03), leflunomide (codice ATC: L04AA13), ciclosporina (codici ATC: L04AD01, S01XA18), sulfasalazina (codice ATC: A07EC01); periodo di caratterizzazione\*\*: 12 mesi precedenti la data indice.

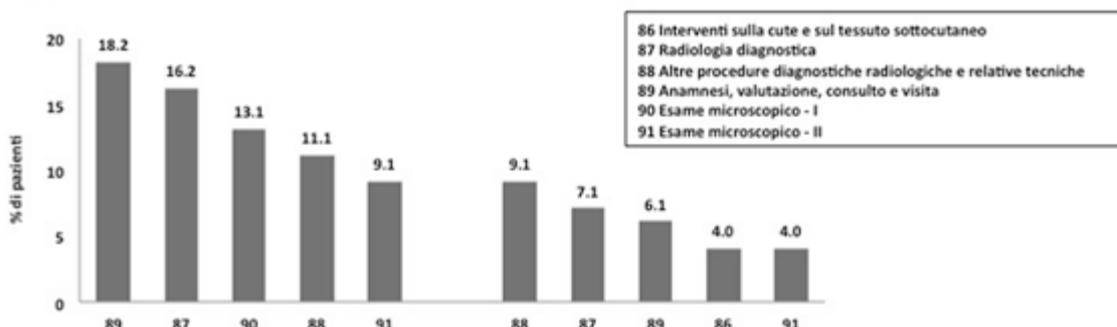
FIGURA 4

PROCEDURE DIAGNOSTICHE PRINCIPALI ED ACCESSORIE MAGGIORMENTE EFFETTUATE DURANTE IL PERIODO DI CARATTERIZZAZIONE E FOLLOW-UP NEI PAZIENTI AFFETTI DA Pso O PSA NAÏVE AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI [A, PSORIASI (Pso); B, ARTRITE PSORIASICA (PSA)]

A. Pso



B. PSA



con diagnosi di PsA mostrano un maggior numero di ricoveri ed un tempo di degenza maggiore (Figura 5). L'analisi approfondita sull'incidenza di ospedalizzazioni in regime di ricovero ordinario effettuata per trimestre mostra come, il consumo di tali risorse sanitarie si sia concentrato nel trimestre antecedente l'inizio del trattamento biologico, in cui il 15% dei pazienti effettua un accesso ospedaliero (Figura 6).

Conseguentemente, l'andamento del consumo di risorse sanitarie osservato durante il periodo di caratterizzazione e follow-up si riflette anche, sul costo medio annuo di trattamento per paziente con diagnosi di Pso/PsA. Escludendo la voce di costo farmaco relativo all'uso dei farmaci biologici (pari circa a € 13.135 e € 12.606 per il paziente con diagnosi di Pso ed PsA, rispettivamente), gran parte della differenza di costo è imputabile alle ospedalizzazioni Pso/PsA correlate (Figura 7). Nei 3 mesi pre-data indice, il costo medio annuo correlato alle ospedalizzazioni è stato pari a € 217 nei pazienti affetti da Pso e € 537 nei pazienti affetti da PsA. Durante

il periodo di follow-up, il costo medio annuo relativo all'utilizzo di farmaci concomitanti è leggermente aumentato rispetto al periodo di caratterizzazione (nei pazienti con diagnosi di Pso da € 249,8 nel pre a € 269,4 nel post data-indice mentre, nei pazienti con diagnosi di PsA da € 331,8 nel pre a € 346,9 nel post data-indice).

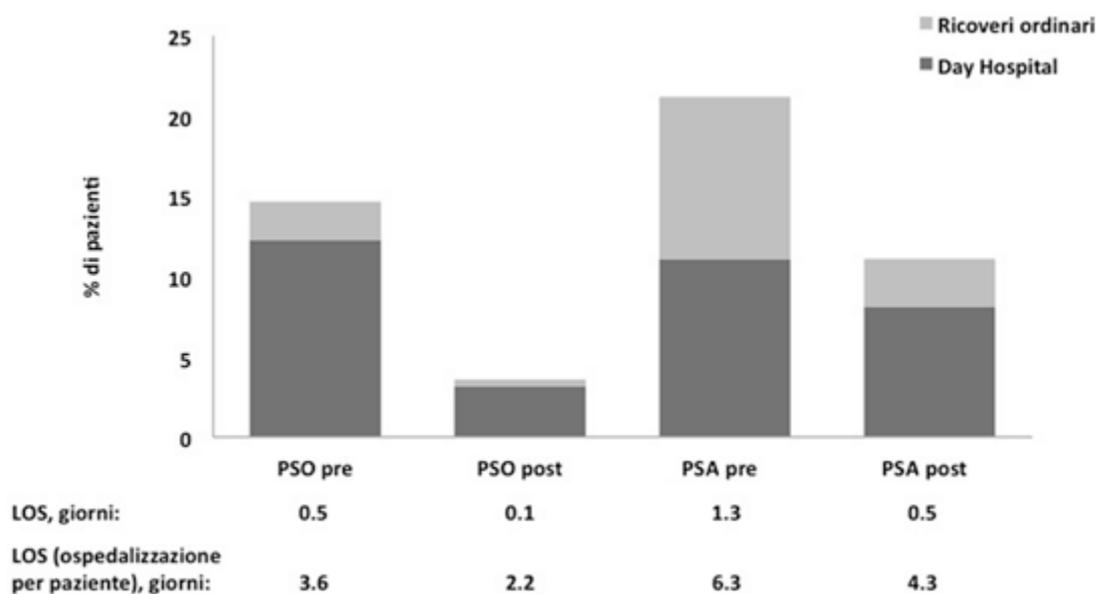
## DISCUSSIONI

Il presente studio ha valutato la gestione terapeutica ed il consumo di risorse sanitarie dei pazienti affetti da Pso/PsA in un setting di pratica clinica reale.

La terapia della Pso e PsA ha fatto notevoli passi avanti negli ultimi 20 anni. Le terapie biologiche sono in grado di interferire in modo altamente selettivo, a vari livelli e con modalità di azione differenti, sui processi immunologici che scatenano e sostengono la Pso/PsA. Secondo quanto previsto in Italia dalle condizioni di prescrivibilità e concedibilità in regime

FIGURA 5

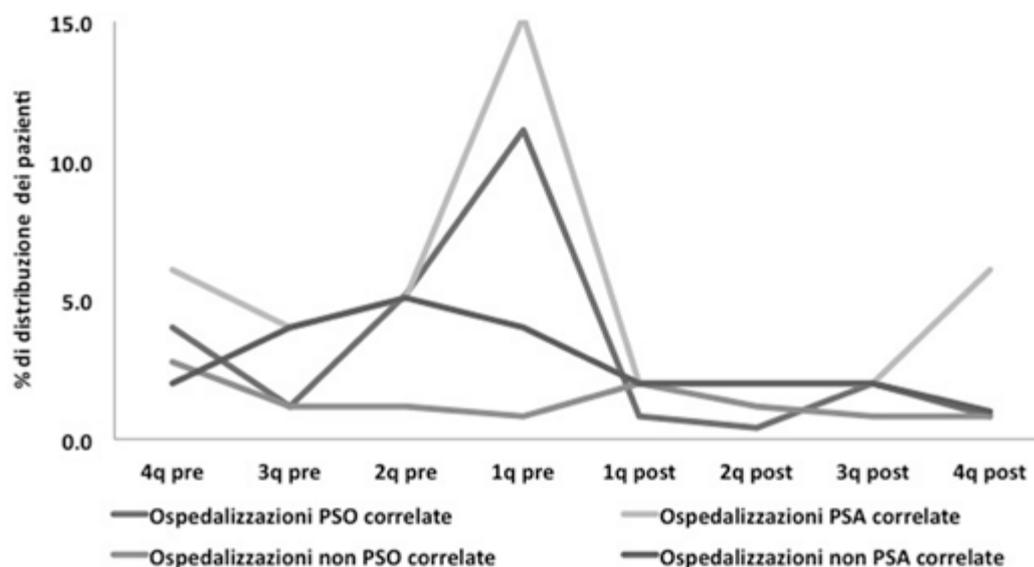
RICOVERI (ORDINARI O IN DAY HOSPITAL), DURANTE IL PERIODO DI CARATTERIZZAZIONE E FOLLOW-UP NEI PAZIENTI AFFETTI DA Pso O PSA NAÏVE AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI [A, PSORIASI (Pso); B, ARTRITE PSORIASICA (PSA)]



Abbreviazioni: PSO, psoriasi; PSA, artrite psoriasica; pre, periodo di caratterizzazione (12 mesi precedenti la data indice); post, periodo di osservazione (12 mesi successivi la data indice); LOS, Length of Stay (Durata della degenza).

FIGURA 6

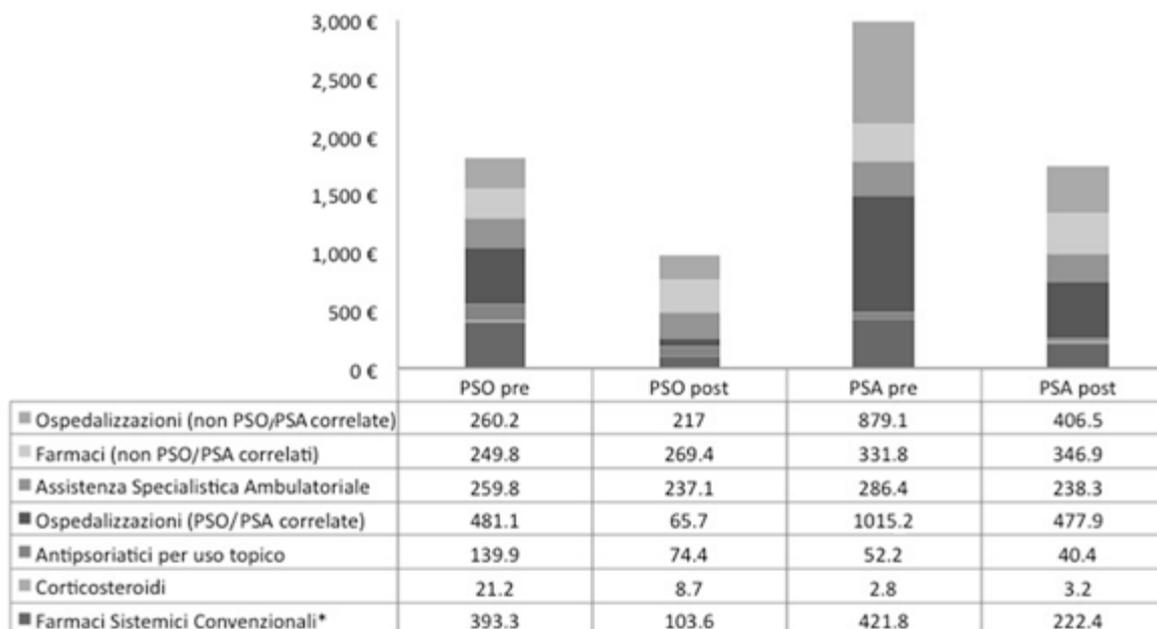
ANDAMENTO DELLE OSPEDALIZZAZIONI STRATIFICATE PER TRIMESTRE NEI PAZIENTI AFFETTI DA Pso O PSA NAÏVE AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI, DURANTE IL PERIODO DI CARATTERIZZAZIONE E FOLLOW-UP



Abbreviazioni: PSO, psoriasi; PSA, artrite psoriasica; pre, periodo di caratterizzazione (12 mesi precedenti la data indice); post, periodo di osservazione (12 mesi successivi la data indice).

FIGURA 7

CONSUMO DI RISORSE E COSTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA Pso O PSA NAÏVE AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI DURANTE IL PERIODO DI CARATTERIZZAZIONE E FOLLOW-UP



Abbreviazioni: PSO, psoriasi; PSA, artrite psoriasica; pre, periodo di caratterizzazione (12 mesi precedenti la data indice); post, periodo di osservazione (12 mesi successivi la data indice).

Note: Farmaci Sistemici Convenzionali\* [per i pazienti PSO: metotrexato (codici ATC: L01BA01, L04AX03), ciclosporina (codici ATC: L04AD01, S01XA18), acitretina (codice ATC: D05BB02) e per i pazienti PSA: metotrexato (codici ATC: L01BA01, L04AX03), leflunomide (codice ATC: L04AA13), ciclosporina (codici ATC: L04AD01, S01XA18), sulfasalazina (codice ATC: A07EC01)],

di SSN, relative all'intervallo temporale oggetto dell'analisi, i farmaci biologici sono indicati nei pazienti Pso/PsA qualora siano presenti determinate condizioni di gravità di malattia e d'impossibilità ad attuare le terapie tradizionali.

Pertanto, nonostante le precise raccomandazioni in merito all'avvio del trattamento con farmaci biologici, il nostro studio sembrerebbe evidenziare una tendenza al sottoutilizzo della terapia convenzionale sistemica nei pazienti affetti da Pso prima dell'inizio del trattamento con i farmaci biologici. Tuttavia, i risultati da noi ottenuti necessitano di ulteriori conferme poiché, l'uso della terapia convenzionale sistemica è stato analizzato mediante la presenza di almeno una prescrizione di farmaci convenzionali sistemici nel periodo di caratterizzazione, pertanto non abbiamo valutato né la durata del trattamento né il numero di precedenti trattamenti sistemici convenzionali prima della prescrizione di un farmaco biologico. Inoltre, è verosimile che il sottoutilizzo della terapia convenzionale sistemica sia correlato alla

presenza di controindicazioni al trattamento o di comorbidità pre-esistenti nei pazienti inclusi nello studio.

I nostri dati sono in linea con quanto riportato Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci in Italia recentemente pubblicato [11]. I dati relativi l'utilizzo dei farmaci in Italia nella popolazione generale, presentati nel rapporto Osmed 2015, evidenziano come la percentuale di pazienti affetti da Pso avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di metotrexato o ciclosporina per almeno 3 mesi è risultata del 77,3%, in aumento rispetto all'anno precedente (+11,5% nel 2015 rispetto al 2014).

Attualmente poche sono le informazioni disponibili circa il consumo di risorse e costi correlati al trattamento della Pso e PsA nella pratica clinica reale in Italia [12-15]. I risultati del nostro studio evidenziano una riduzione del consumo di risorse sanitarie nel periodo successivo all'inizio del trattamento con i farmaci biologici. Dall'analisi si evince un notevole incremento del numero di ospedalizzazioni nel trimestre precedente l'inizio della terapia

con anti-TNF- $\alpha$ . In relazione a quest'ultimo aspetto, le principali cause di ricovero erano riconducibili ad ospedalizzazioni associate a Pso/PsA effettuate principalmente in regime di day hospital ed in misura inferiore in regime di ricovero ordinario. E' ragionevole pensare come tali prestazioni in regime ospedaliero (day hospital e ricovero ordinario), atte a verificare le condizioni di eleggibilità del paziente all'ingresso di terapia con farmaco biologico, potrebbero essere erogate in un diverso setting, con minore impiego di risorse per l'SSN e identico beneficio per il paziente (ma con un possibile aumento dei costi indiretti a carico del paziente stesso). Tuttavia, l'incremento delle ospedalizzazioni può essere stato in parte motivato dalla necessità di una valutazione globale del paziente affetto da forme gravi di Pso/PsA.

Le considerazioni economiche basate sulle evidenze sono parte integrate dell'ottimizzazione dell'uso delle risorse sanitarie e delle raccomandazioni di strategie specifiche per la gestione della malattia. In uno scenario globale di risorse limitate, analisi di farmacoutilizzazione e consumo di risorse sanitarie in normale pratica clinica, costituiscono un prezioso contributo per gli operatori sanitari al fine di migliorare la qualità

del processo di distribuzione delle risorse economiche e garantire l'equità di accesso alle terapie farmacologiche innovative sulla base del bisogno clinico.

Resta, inoltre, da osservare che i dati di consumo di risorse sanitarie stimati dalla presente analisi devono essere interpretati alla luce di alcune limitazioni. Non è stato possibile attribuire ai pazienti considerati un indicatore specifico di gravità delle patologie in analisi; tale informazione non era presente nei database, data la loro natura amministrativa. Di conseguenza, l'analisi potrebbe essere caratterizzata da un bias di selezione dei pazienti.

I risultati del nostro studio in "real-life", poiché riferiti ad un campione ridotto di ASL italiane, non vogliono essere esaustivi della problematica inerente il trattamento ed i relativi costi correlati alla gestione dei pazienti affetti da Pso e PsA, ma indicativi di un'opportunità di miglioramento nell'utilizzo delle risorse da parte del SSN, in quanto la conoscenza dello schema prescrittivo e del peso economico di una malattia potrebbero stimolare la programmazione di interventi sanitari finalizzati al potenziamento dei servizi preposti al suo trattamento.

## Bibliografia

- [1] Saraceno, R., Mannheimer, R. & Chimenti, S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 22, 324–329 (2008).
- [2] Naldi L, Pini P, Girolomoni G. Gestione Clinica della Psoriasi. Febbraio 2016 Disponibile: <http://www.pacinimedica.it/gestione-clinica-della-psoriasi-2/>.
- [3] Gladman, D. D., Antoni, C., Mease, P., Clegg, D. O. & Nash, P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann. Rheum. Dis.* 64 Suppl 2, ii14–17 (2005).
- [4] Dewing, K. A. Management of patients with psoriatic arthritis. *Nurse Pract.* 40, 40–46; quiz 46–47 (2015).
- [5] De Angelis, R., Salaffi, F. & Grassi, W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand. J. Rheumatol.* 36, 14–21 (2007).
- [6] Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. Gisoni D, Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bianchi L, Chiricozzi A, Costanzo A, Conti A, Dapavo P, De Simone C, Foti C, Naldi L, Offidani A, Parodi A, Piaserico S, Prignano F, Rongioletti F, Stingeni L, Talamonti M, Girolomoni G. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 31(5):774-790 (2017).
- [7] Gossec, L. et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 499–510 (2016).
- [8] Coates, L. C. et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis: GRAPPA TREATMENT RECOMMENDATIONS FOR PsA. *Arthritis Rheumatol.* n/a–n/a (2016). doi:10.1002/art.39573
- [9] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Guideline for the classification and conduction of the observational studies on medicines. 2010. Available from: <https://>

- www.agenziafarmaco.gov.it/ricclin/sites/default/files/files\_wysiwyg/files/CIRCULARS/Circular%2031st%20May%202010.pdf.
- [10] Gonnella JS, L. D., Gozum MV, Callahan CA, Barnes CA., Disease Staging Clinical and Coded Criteria. Version 5.26 Ann Arbor, MI: Thomson Medstat; 2010.
- [11] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia—rapporto OsMed 2015. Available from: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OsMed2015.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed2015.pdf).
- [12] Polistena, B. et al. The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* n/a–n/a (2015). doi:10.1111/jdv.13307
- [13] Feldman, S. R., Burudpakdee, C., Gala, S., Nanavaty, M. & Mallya, U. G. The economic burden of psoriasis: a systematic literature review. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 14, 685–705 (2014).
- [14] Spandonaro, F. et al. The Cost Effectiveness of Biologic Therapy for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis in Real Practice Settings in Italy. *BioDrugs* 28, 285–295 (2014).
- [15] Lubrano, E. & Spadaro, A. Pharmacoeconomic burden in the treatment of psoriatic arthritis: from systematic reviews to real clinical practice studies. *BMC Musculoskelet. Disord.* 15, 25 (2014).



# L'introduzione di apremilast per il trattamento di pazienti con psoriasi e artrite psoriasica nel contesto italiano: analisi di costo-utilità e modelli di impatto sul budget

Marco Barbieri, Stefano Capri

## ANALISI DI COSTO EFFICACIA

### PSORIASI

### INTRODUZIONE

Ai fini di effettuare una valutazione economica adattata al contesto italiano, è stata condotta un'analisi di costo-efficacia di Otezla nel trattamento dei pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a grave (definita da PASI  $\geq 10$ ) che non avessero risposto, che fossero controindicati o intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA).

### METODI

E' stato sviluppato un modello di simulazione sulla base di quanto già presente in letteratura [1], che comparasse e proiettasse nel tempo i costi associati al consumo di risorse sanitarie e gli anni di vita guadagnati pesati per la qualità della vita (QALY), di una coorte di pazienti che seguono due sequenze terapeutiche alternative.

Al fine di rappresentare la progressione dei pazienti attraverso le differenti sequenze di trattamento, la simulazione è stata basata su un modello di Markov.

La durata di ogni ciclo markoviano è stata assunta di 28 giorni, con un orizzonte temporale complessivo di 5 anni. La prospettiva dell'analisi è stata quella del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Nel caso base, si sono comparate le seguenti due sequenze terapeutiche:

1. Otezla → Enbrel → Humira → Stelara → Terapia di prosecuzione
2. Enbrel → Humira → Stelara → Terapia di prosecuzione

Nella prima sequenza, tra le varie opzioni a disposizione dell'armamentario terapeutico a disposizione degli specialisti, è stato scelto Otezla come prima opzione in alternativa ai farmaci biologici.

Nella seconda direttamente con i farmaci biologici, è stata ipotizzata una sequenza che si avvicinasse maggiormente alla pratica clinica.

Per quante concerne la terapia di prosecuzione, sono state utilizzate le Linee Guida NICE, riguardanti il consumo di risorse derivata da uso di cure palliative da prescrivere in caso di discontinuazione da tutte le precedenti terapie.

Tra le opzioni di cura nel documento, ci si è limitati a scegliere esclusivamente trattamenti di tipo farmacologico quali ciclosporina o metotrexato [2].

I dati di efficacia dei singoli trattamenti che hanno alimentato il modello sono stati ottenuti grazie ad una Meta-Analisi basata su 24 trial clinici [3].

I dati riguardanti il consumo di risorse sanitarie sono stati ottenuti dalle schede tecniche per quel che riguarda dosaggio e frequenza dei trattamenti farmacologici, mentre il numero di prestazioni ambulatoriali, di visite specialistiche e di test di monitoraggio per ogni farmaco sono stati stimati.

I costi unitari per tali risorse sono stati calcolati sulla base di fonti standard per il contesto italiano (e.g. Gazzetta Ufficiale,

Tariffario Ambulatoriale).

Per tenere conto dell'incertezza associata ai parametri del modello si sono inoltre effettuate delle analisi di sensibilità ad una via (DSA) +25%.

## STRUTTURA DEL MODELLO

Sono stati comparati costi e QALY associati ad una coorte di pazienti, entranti a far parte della sequenza di trattamento che prevede l'utilizzo di Otezla in alternativa ai farmaci biologici come prima opzione terapeutica scelta per trattare i pazienti, ed un'altra coorte arruolata in una sequenza di trattamento direttamente con i farmaci biologici.

Le sequenze di trattamento utilizzate, sono state pertanto le seguenti:

### Sequenza di trattamento con Otezla

- i pazienti possono transitare al massimo attraverso 5 linee di trattamento: Otezla, 3 farmaci biologici e terapia di prosecuzione quale ultima opzione disponibile per i pazienti discontinuanti tutte le precedenti linee.

### Sequenza di trattamento senza Otezla

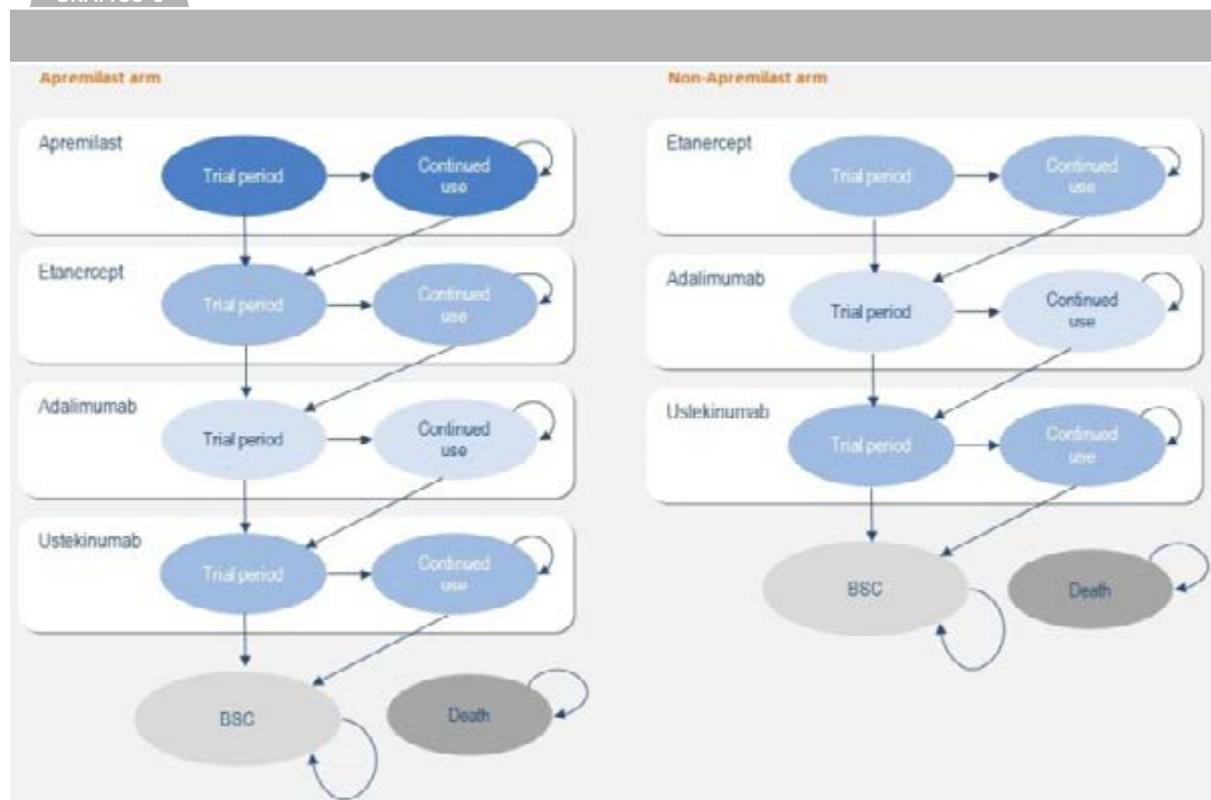
- i pazienti possono transitare al massimo attraverso 4 linee di trattamento: 3 farmaci biologici e terapia di prosecuzione.

Nel grafico seguente sono illustrati i percorsi possibili tra i vari stati per entrambe le sequenze di trattamento (Grafico 1).

Le principali caratteristiche del modello sono quindi qui di seguito elencate:

- Il singolo stato di salute in cui transita il paziente è composto da due fasi: il "trial period" nel quale viene valutata la risposta al trattamento, e l'"uso continuo" della terapia a seguito di una risposta positiva nel trial period.
- Il raggiungimento dell'indicatore di efficacia PASI 75, è il parametro utilizzato per determinare il momento di interruzione del trattamento, e il conseguente passaggio alla successiva linea.
- Pertanto, i pazienti che raggiungono il PASI 75 durante il trial period del singolo trattamento, proseguono all'interno dello stato di salute durante "l'uso continuo"

GRAFICO 1



Legenda: BSC (Best supportive care) → Terapia di prosecuzione. Non sono rappresentate le frecce di transizione verso lo stato di morte, evento indipendente dalle linee di trattamento adottate e possibile in qualsiasi momento durante i diversi stati di salute.

fino all'interruzione per mancanza di efficacia o per altre cause.

- Per i pazienti non rispondenti al trattamento in corso (sia durante il trial period che durante l'uso continuo), si è assunto che transitino direttamente alla successiva linea, senza interruzioni temporali.
- La durata del trial period varia tra 10-16 settimane, a seconda del trattamento (vedere paragrafo successivo per maggiori dettagli).
- Sebbene si preveda che lo stato di morte possa sopraggiungere in qualsiasi momento durante i diversi stati di salute e causato da qualsiasi fattore non prevedibile, nessuna correlazione tra la mortalità e la psoriasi è stata inclusa nel modello, in quanto non esistono evidenze scientifiche di una correlazione diretta tra i due fattori.
- Al fine di tenere in considerazione le diverse durate dei trial period, la durata del singolo ciclo di trattamento inserita nel modello è di 28 giorni, pertanto un anno è assunto che sia composto da 13 cicli.
- Gli anni di vita guadagnati pesati per la qualità di vita (QALY) sono stati utilizzati per misurare gli effetti sulla salute dei pazienti. I dati di utilità EQ-5D al baseline ed i miglioramenti legati alle differenti categorie di PASI sono stati entrambi ricavati dalla letteratura esistente.
- Gli incrementi di utilità sono indipendenti dalla linea di trattamento utilizzata (dipendono solamente dai valori di PASI).
- L'orizzonte temporale adottato è stato di 5 anni, considerato sufficiente perché un'alta percentuale di pazienti transititi attraverso tutte le linee di trattamento per le due sequenze terapeutiche fino a ricevere terapia di prosecuzione.
- Gli eventi avversi non sono stati incorporati nel modello e tale scelta si assume sia conservativa in quanto Otezla ha un forte profilo di sicurezza e tollerabilità associato con eventi avversi minori ().

## DATI DI INPUT

Nella tabella seguenti sono stati riassunti

i dati inseriti al fine di alimentare il modello.

## GENERALI

**Popolazione eleggibile:** pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a grave (definita da PASI  $\geq 10$ , controindicati, intolleranti o discontinuanti alle terapie sistemiche, come da indicazione approvata delle terapie oggetto del modello [4].

Caratteristiche dei pazienti al baseline: 45 anni, peso medio 91 kg, [5], Utilità EQ-5D pari a 0,70 [6].

Durata del trial period dei singoli trattamenti:

- Otezla 16 settimane [7]
- Enbrel 12 settimane [8]
- Humira 16 settimane [9]
- Stelara 16 settimane [10]

Tasso di drop out dei singoli trattamenti: 20% [11,12]. Per Otezla si è assunto che il tasso fosse pari ai farmaci biologici.

Dato di utilità EQ-5D dei pazienti in terapia di prosecuzione: 0,70 [6]. Si è assunto che il paziente in terapia di prosecuzione ritorni al livello di utilità al baseline

Tasso di sconto applicato ai costi e ai dati di utilità EQ-5D: 3% [13].

Incremento dei valori di utilità in base al PASI: stima effettuata tramite regressione lineare del DLQI (Dermatology Life Quality Index) associata al PASI [1] (Tabella 1).

TABELLA 1

PASI	INCREMENTO UTILITÀ
$\geq$ PASI 90	0,21
$\geq$ PASI 75 - < PASI 90	0,19
$\geq$ PASI 50 - < PASI 75	0,17
< PASI 50	0,05

## EFFICACIA

In assenza di studi comparativi diretti tra le diverse linee di trattamento identificate, i tassi di risposta PASI 50/75/90 che hanno alimentato il modello, sono stati estrapolati da una Meta-Analisi(3), la quale ha analizzato 24 trial clinici.

Inoltre, il modello ha previsto che il tasso di risposta PASI 75 sia stato utilizzato per determinare la continuazione o l'interruzione

del trattamento, mentre i dati PASI 50/75/90 sono stati utilizzati ai fini del calcolo delle utilità EQ-5D (Tabella 2).

**TABELLA 2**

LINEA DI TRATTAMENTO	TASSO DI RISPOSTA PASI 50
Otezla	55%
Enbrel	68%
Humira	85%
Stelara	91%

LINEA DI TRATTAMENTO	TASSO DI RISPOSTA PASI 75
Otezla	30%
Enbrel	43%
Humira	66%
Stelara	77%

LINEA DI TRATTAMENTO	TASSO DI RISPOSTA PASI 90
Otezla	11%
Enbrel	19%
Humira	38%
Stelara	48%

## DATI DI COSTO

### Terapia farmacologica

Il modello prevede l'inserimento dei dati di costo riferiti ai cicli mensili. I primi 3 cicli includono pertanto anche i costi del primo anno di terapia, laddove presenti. I cicli ad uso continuo sono calcolati sul ribaltamento dei costi annui successivi di terapia delle singole linee di trattamento.

I costi annui di trattamento sono stati calcolati grazie ai prezzi estrapolati dalle singole gazzette ufficiali e dai dosaggi come da scheda tecnica.

I prezzi riportati non sono comprensivi delle riduzioni obbligatorie ai sensi di legge e di eventuali ulteriori sconti negoziali (Tabella 3).

### Costi amministrativi

All'interno del modello sono state previste le visite specialistiche da sostenere e gli esami di screening e monitoraggio da effettuare.

Gli esami di screening o di laboratorio considerati sono riportati nella tabella seguente [14] (Tabella 4).

Ai fini del modello si è fatto esclusivamente riferimento ai farmaci biologici, in quanto per Otezla non sono previsti esami di screening e monitoraggio per avviare il trattamento [4].

**TABELLA 3**

TRATTAMENTO	DOSAGGIO, FREQUENZA	COSTO MENSILE 1° CICLO	COSTO MENSILE 2° CICLO	COSTO MENSILE 3° CICLO	COSTO CICLO MENSILE USO CONTINUO
Otezla	30 mg, due volte al giorno	€ 897,50	€ 912,5	€ 912,5	€ 912,5
Enbrel	50 mg una volta a settimana	€ 1.105,56	€ 1.105,56	€ 1.105,56	€ 1.105,56
Humira	Dose iniziale di 80 mg, poi da settimana 1 dose 40 mg ogni 2 settimane	€ 2.137,12	€ 1.157,61	€ 1.157,61	€ 1.157,61
Stelara	Una dose di 45 mg alle settimane 0,4 e poi ogni 12 settimane	€ 6.300,00	-	-	€ 1.137,50

TABELLA 4

## BATTERIA D'ESAMI CONSIGLIABILE PRIMA DI AVVIARE UN TRATTAMENTO SISTEMICO

Esame	Ciclosporina	MTX	Acitretina	Anti-TNF $\alpha$	Ustekinumab
Emocromo con formula	X	X	X	X	X
Glicemia	X		X		
Assetto lipidico*	X	X	X	X	X
Transaminasi e gamma GT	X	X	X	X	X
Creatininemia, microalbuminuria	X	X	X		-
PCR	X	X	X	X	X
Screening epatite B-C	X	X	X	X	X
Test di gravidanza (donne in età fertile)	X	X	X	X	X
HIV	X	X	-	X	X
Screening TBC <sup>^</sup>				X	X
CMV (se paziente HIV+)				X	X

\* Colesterolo totale, HDL, LDL; trigliceridi. <sup>^</sup> Quantiferon (se non disponibile test di Mantoux).

TABELLA 5

TRATTAMENTO	1° CICLO MENSILE	2° CICLO MENSILE	3° CICLO MENSILE	USO CICLO CONTINUO
Otezla	Visita specialistica Esami di screening non richiesti	-	Esami di monitoraggio non richiesti	Ogni 4 mesi
Enbrel	Visita specialistica Esami di screening	-	Esami di Monitoraggio	Ogni 3 mesi
Humira	Visita specialistica Esami di screening	-	Esami di Monitoraggio	Ogni 3 mesi
Stelara	Visita specialistica Esami di screening	-	Esami di Monitoraggio	Ogni 3 mesi

I relativi costi amministrativi sono stati derivati dal nomenclatore vigente delle tariffe ambulatoriali [15].

La frequenza degli esami è stata ipotizzata come segue in Tabella 5.

#### Costi della terapia di prosecuzione ("best supportive care")

Per i pazienti discontinuanti da tutte le precedenti linee di trattamento, si è ipotizzato che prendano in alternativa farmaci sistemici convenzionali quali ciclosporina o metotrexato [2].

I costi mensili sono calcolati sul ribaltamento dei costi annui successivi di terapie delle singole linee di trattamento.

TABELLA 6

TIPO DI TERAPIA	TRATTAMENTO	% PAZIENTI	COSTO MENSILE
Farmacologica	Ciclosporina Sandimmun	50%	€ 178,87
Farmacologica	Metotrexato Reumaflex	50%	€ 20,56

I costi annui di trattamento sono stati calcolati grazie ai prezzi estrapolati dalle singole gazzette ufficiali e dai dosaggi come da scheda tecnica (Tabella 6).

## RISULTATI

Come precedentemente illustrato, nel caso-base si sono considerate le seguenti alternative:

1. Otezla → Enbrel → Humira → Stelara → Terapia di prosecuzione
2. Enbrel → Humira → Stelara → Terapia di prosecuzione

I costi e i QALY totali per paziente sono riportati nella seguente Tabella 7.

Pertanto, in un orizzonte temporale di 5

anni la sequenza di trattamento che vede Otezla come prima opzione in alternativa all'utilizzo dei farmaci biologici è risultata dominante nei confronti della sequenza di trattamenti con l'utilizzo esclusivo di biologici, in quanto:

- I costi sono diminuiti di € 1.169
- Gli anni di vita guadagnati pesati per la qualità della vita sono leggermente aumentati di 0,01

L'introduzione di Otezla come prima opzione in alternativa all'utilizzo dei

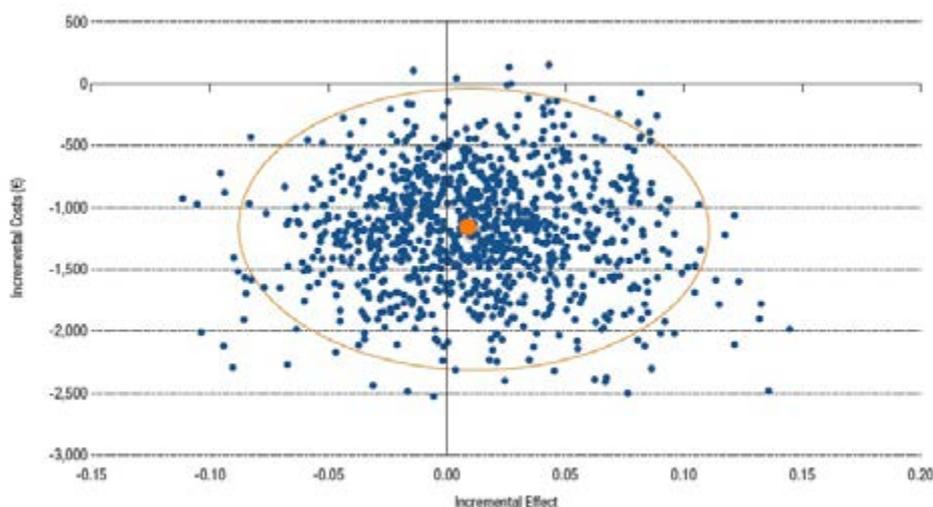
TABELLA 7

SEQUENZA	COSTI TOTALI €	QALY TOTALI*	COSTI INCREMENTALI €	QALY INCREMENTALI	RAPPORTO INCREMENTALE DI COSTO-EFFICACIA (ICER)
Sequenza con Otezla	€ 57.965	3,96	€ -1.169	0,01	Dominante
Sequenza senza Otezla	€ 59.134	3,95			

TABELLA 8

PARAMETRO	VALORE INFERIORE	VALORE SUPERIORE
PASI-50 – Otezla (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-50 – Enbrel (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-50 – Humira (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-50 – Stelara (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-75 – Otezla (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-75 – Otezla (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-75 – Enbrel (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-75 – Humira (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-75 – Stelara (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-90 – Otezla (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-90 – Enbrel (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-90 – Humira (95% CI)	Dominante	Dominante
PASI-90 – Stelara (95% CI)	Dominante	Dominante
Incrementi di utilità – >PASI-90 (95% CI)	Dominante	Dominante
Incrementi di utilità PASI-75 a PASI-90 (95% CI)	Dominante	Cost saving meno efficace
Incrementi di utilità PASI-50 a PASI-75 (95% CI)	Dominante	Dominante
Tasso di sconto costi (0-6%)	Dominante	Dominante
Tasso di sconto benefice (0-6%)	Dominante	Dominante
Costo mensile di Otezla	Dominante	Dominante
Costo mensile terapia di prosecuzione	Dominante	Dominante

GRAFICO 2



farmaci biologici, può quindi rappresentare un'alternativa terapeutica efficiente in termini economici e di qualità della vita per i pazienti con psoriasi cronica a placche con PASI  $\geq 10$ , controindicati o intolleranti alle terapie sistemiche esistenti

## ANALISI DI SENSIBILITÀ

Sono state inoltre condotte delle analisi di sensibilità al fine di testare la robustezza del modello:

### Analisi di sensibilità ad una via (DSA)

La variazione dei singoli parametri non ha fatto registrare differenze rispetto a quanto emerso nel caso base e la sequenza che prevede Otezla come prima opzione in alternativa ai farmaci biologici risulta dominante in tutti i casi, tranne nel caso di ridurre l'utilità associata al raggiungimento del PASI 50, 75 e 90 per Otezla (e non per gli altri trattamenti) o nel caso di aumento dell'utilità associata al raggiungimento del PASI 75 e 90 per tutti i trattamenti (Tabella 8).

I risultati del caso base sono stati sensibili ai cambiamenti di orizzonte temporale.

Ad esempio con un orizzonte temporale più lungo, la sequenza che prevede l'utilizzo di Otezla ha portato ad un incremento dei QALY (0,07) ed un costo incrementale di € 2.568, che

ha portato la sequenza ad essere costo-efficace con un ICER di € 35.329, in linea con i valori soglia comunemente accettati nel contesto italiano [13].

### Analisi di sensibilità probabilistica (PsA)

L'analisi di sensibilità probabilistica ha confermato i risultati del caso base e ha mostrato come la sequenza di Otezla sia dominante in circa il 60% delle simulazioni e dominante o cost-saving nel 99,5% delle simulazioni (Grafico 2).

## ARTRITE PSORIASICA

*Per l'indicazione in oggetto, è stato sviluppato un modello speculare a quello appena descritto per l'indicazione in psoriasi, pertanto verranno riportate le principali differenze rispetto a quest'ultimo.*

### Introduzione

Ai fini di effettuare una valutazione economica adattata al contesto italiano, è stata condotta un'analisi di costo-efficacia di Otezla nel trattamento dei pazienti adulti affetti da artrite psoriasica che avessero avuto una risposta inadeguata o fossero risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARDs.

## Metodi

E' stato sviluppato un modello di Markov sulla base di quanto già presente in letteratura [16].

La durata di ogni ciclo markoviano è stata assunta di 28 giorni, con un orizzonte temporale complessivo di 40 anni. La prospettiva dell'analisi è stata quella del Sistema Sanitario Nazionale (SSN).

Nella prima sequenza, tra le varie opzioni a disposizione dell'armamentario terapeutico a disposizione degli specialisti, è stato scelto Otezla come prima opzione in alternativa ai farmaci biologici.

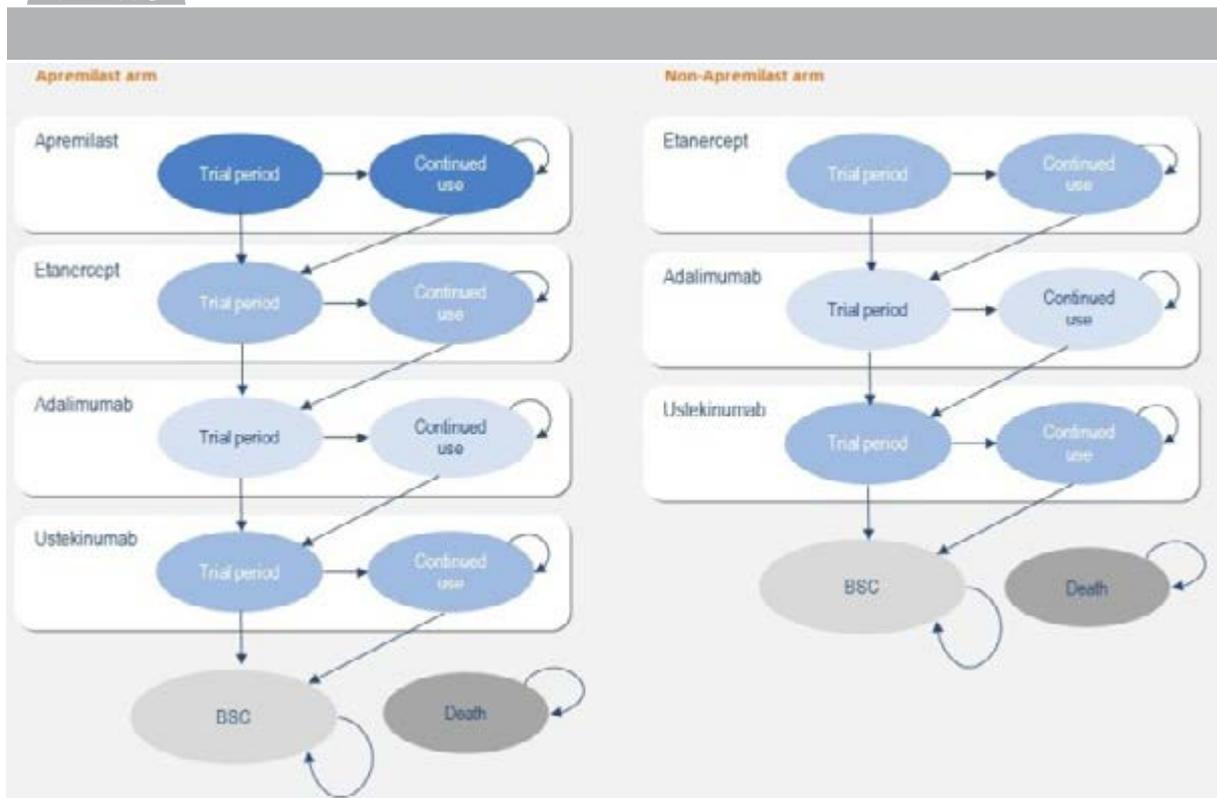
Nella seconda direttamente con i farmaci biologici, è stata ipotizzata una sequenza che si avvicinasse maggiormente alla pratica clinica (Grafico 3).

- Otezla → Humira → Enbrel → Remicade → Terapia di prosecuzione
- Humira → Enbrel → Remicade → Terapia di prosecuzione.

## Struttura del modello

- Il raggiungimento dell'indicatore di efficacia ACR 20 è stato il parametro utilizzato per determinare il momento di interruzione del trattamento, e conseguente passaggio alla successiva linea.
- Gli anni di vita guadagnati pesati per la qualità di vita (QALY) sono stati utilizzati per misurare gli effetti dei benefici di salute dei pazienti. I dati di utilità sono stati stimati tramite una regressione lineare che collega l'indicatore di efficacia PASI e l'indice sulla disabilità fisica (HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index) con il questionario EQ-5D. I dati sull'indice HAQ sono calcolati come variazione media rispetto al baseline dell'ACR 20. La formula utilizzata è stata la seguente:  $EQ-5D = 0,897 - 0,298 \times HAQ - 0,004 \times PASI$  [16].

GRAFICO 3



Legenda: BSC (Best supportive care) → Terapia di prosecuzione. Non sono rappresentate le frecce di transizione verso lo stato di morte, evento indipendente dalle linee di trattamento adottate e possibile in qualsiasi momento durante i diversi stati di salute.

Sebbene il passaggio da uno stato all'altro di salute sia determinato esclusivamente dall'indicatore di ACR 20, la componente cutanea in termini di raggiungimento del PASI 75 ha un peso rilevante sulla qualità della vita. Pertanto, il modello ha previsto sia per i pazienti nella fase di "uso continuo" sia per quelli transitanti alla linea successiva, venissero categorizzati anche i pazienti responder al PASI 75, secondo il seguente schema [16]:

1. Responder ACR 20 e responder PASI 75 → uso continuo,
  2. Responder ACR 20 e non responder PASI 75 → uso continuo
  3. Non responder ACR 20 e responder PASI 75 → passaggio alla linea successiva
  4. Non responder ACR 20 e non responder PASI 75 → passaggio alla linea successiva
- A seconda del diverso stato di salute, sono stati quindi ricavati diversi valori di utilità, espressi in una successiva tabella.
  - L'orizzonte temporale adottato è stato di 40 anni in quanto tempo sufficiente per la maggior parte dei pazienti per transitare nei varistati di terapia di continuazione.

#### Dati di input

Nella tabelle seguenti sono stati riassunti i dati inseriti al fine di alimentare il modello:

#### GENERALI

Popolazione eleggibile: pazienti adulti affetti da artrite psoriasica che avessero avuto una risposta inadeguata o fossero risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARDs, come da indicazione approvata delle terapie oggetto del modello [4].

Caratteristiche dei pazienti al baseline: 50 anni, peso medio 85,65 kg, PASI medio 8,020, HAQ medio 1,18, in quanto popolazione rappresentativa dei pazienti arruolati negli studi clinici di fase III di Otezla [17].

Dato di utilità EQ-5D: 0,51 [17].

Durata del trial period dei singoli trattamenti:

- Otezla 16 settimane [17]

- Humira 12 settimane [18]
- Enbrel 12 settimane [18]
- Remicade 12 settimane [19]

Tasso di drop out dei singoli trattamenti: 16,5% [16].

Dato di utilità EQ-5D dei pazienti in terapia di prosecuzione: si assume che il paziente in terapia di prosecuzione ritorni al livello iniziale di HAQ prima delle terapie [16].

Tasso di correlazione combinato tra la risposta ACR 20 e PASI 75:  $\rho=0,22$ . Con tale tasso si è ipotizzato determinare il numero di paziente che potessero raggiungere contemporaneamente la risposta ACR 20 e quella legata al PASI 75.

Tasso di sconto applicato ai costi e ai dati di utilità EQ-5D: 3% [13].

#### EFFICACIA

In assenza di studi comparativi diretti tra le diverse linee di trattamento identificate, i tassi di risposta dell'ACR 20 e PASI 50/75/90 che hanno alimentato il modello, sono stati estrapolati dalla seguente Meta-Analisi [17], la quale ha analizzato 13 trial clinici (Tabella 9).

#### DATI DI COSTO

##### Terapia farmacologica

Il modello prevede l'inserimento dei dati di costo riferiti ai cicli mensili. I primi 3 cicli includono pertanto anche i costi del primo anno di terapia, laddove presenti. I cicli ad uso continuo sono calcolati, sul ribaltamento dei costi annui successivi di terapia delle singole linee di trattamento. Per il calcolo del costo di Remicade, è stato utilizzato il peso medio dei pazienti al baseline (85,65 kg).

I costi annui di trattamento sono stati calcolati grazie ai prezzi estrapolati dalle singole gazzette ufficiali e dai dosaggi come da scheda tecnica.

I prezzi riportati non sono comprensivi delle riduzioni obbligatorie ai sensi di legge e di eventuali ulteriori sconti negoziali (Tabella 10).

##### Costi amministrativi

All'interno del modello sono state previste le visite specialistiche da sostenere e gli esami

di screening e monitoraggio da effettuare.

Gli esami di screening o di laboratorio considerati sono riportati nella tabella seguente [14].

Ai fini del modello si è fatto esclusivamente riferimento ai farmaci biologici, in quanto per Otezla non sono previsti esami di screening e monitoraggio per avviare il trattamento [4] (Tabella 11).

**TABELLA 9**

LINEA DI TRATTAMENTO	TASSO DI RISPOSTA ACR 20
Otezla	31,55%
Humira	58,55%
Enbrel	61,83%
Remicade	71,47%

LINEA DI TRATTAMENTO	TASSO DI RISPOSTA PASI 50
Otezla	36,88%
Humira	73,91%
Enbrel	39,30%
Remicade	91,07%

LINEA DI TRATTAMENTO	TASSO DI RISPOSTA PASI 75
Otezla	18,73%
Humira	53,88%
Enbrel	20,69%
Remicade	78,80%

LINEA DI TRATTAMENTO	TASSO DI RISPOSTA PASI 90
Otezla	5,84%
Humira	28,35%
Enbrel	6,82%
Remicade	55,02%

**TABELLA 10**

TRATTAMENTO	DOSAGGIO, FREQUENZA	COSTO MENSILE 1° CICLO	COSTO MENSILE 2° CICLO	COSTO MENSILE 3° CICLO	COSTO CICLO MENSILE USO CONTINUO
Otezla	30 mg, due volte al giorno	€ 897,5	€ 912,5	€ 912,5	€ 912,5
Humira	40 mg ogni 2 settimane	€ 1.157,61	€ 1.157,61	€ 1.157,61	€ 1.157,61
Enbrel	50 mg una volta a settimana	€ 1.105,56	€ 1.105,56	€ 1.105,56	€ 1.105,56
Remicade (85,65 kg)	Settimane 0,2, 6 e poi ogni 8 settimane	€ 4.887,87	€ 2.443,94	-	€ 1.323,80

I relativi costi amministrativi sono stati derivati dal nomenclatore vigente delle tariffe ambulatoriali [15].

La frequenza degli esami è stata ipotizzata come segue in Tabella 12.

#### Costi della terapia di prosecuzione ("best supportive care")

Per i pazienti discontinuanti da tutte le precedenti linee di trattamento, si è ipotizzato che prendano in alternativa farmaci sistemici convenzionali quali ciclosporina o metotrexato [2].

I costi mensili sono calcolati sul ribaltamento dei costi annui successivi di terapie delle singole linee di trattamento.

I costi annui di trattamento sono stati calcolati grazie ai prezzi estrapolati dalle singole gazzette ufficiali e dai dosaggi come da scheda tecnica (Tabella 13).

## RISULTATI

Come precedentemente illustrato nel caso-base si sono considerate le seguenti alternative:

- Otezla → Enbrel → Humira → Remicade → Terapia di prosecuzione
- Enbrel → Humira → Remicade → Terapia di prosecuzione

I costi e i QALY totali per paziente sono riportati nella seguente Tabella 14.

Pertanto, in un orizzonte temporale di 40 anni la sequenza di trattamento che vede Otezla come prima opzione in alternativa all'utilizzo dei farmaci biologici maggiormente prescritti in Italia è risultata costo efficace con un cost per QALY pari a € 32.263, in quanto:

- I costi sono aumentati di € 13.511
- Gli anni di vita guadagnati pesati per

TABELLA 11

## BATTERIA D'ESAMI CONSIGLIABILE PRIMA DI AVVIARE UN TRATTAMENTO SISTEMICO

Esame	Ciclosporina	MTX	Acitretina	Anti-TNF $\alpha$	Ustekinumab
Emocromo con formula	X	X	X	X	X
Glicemia	X		X		
Assetto lipidico*	X	X	X	X	X
Transaminasi e gamma GT	X	X	X	X	X
Creatininemia, microalbuminuria	X	X	X		-
PCR	X	X	X	X	X
Screening epatite B-C	X	X	X	X	X
Test di gravidanza (donne in età fertile)	X	X	X	X	X
HIV	X	X	-	X	X
Screening TBC <sup>^</sup>				X	X
CMV (se paziente HIV+)				X	X

\* Colesterolo totale, HDL, LDL; trigliceridi. <sup>^</sup> Quantiferon (se non disponibile test di Mantoux).

TABELLA 12

TRATTAMENTO	1° CICLO MENSILE	2° CICLO MENSILE	3° CICLO MENSILE	USO CICLO CONTINUO
Otezla	Visita specialistica Esami di screening non richiesti	-	Esami di monitoraggio non richiesti	Ogni 4 mesi
Enbrel	Visita specialistica Esami di screening	-	Esami di Monitoraggio	Ogni 3 mesi
Humira	Visita specialistica Esami di screening	-	Esami di Monitoraggio	Ogni mesi
Remicade	Visita specialistica Esami di screening	-	Esami di Monitoraggio	Ogni 2 mesi

TABELLA 13

TIPO DI TERAPIA	TRATTAMENTO	% PAZIENTI	COSTO MENSILE
Farmacologica	Leflunomide Arava	50%	€ 70,48
Farmacologica	Metotrexato Reumaflex	50%	€ 20,56

la qualità della vita sono aumentati di 0,42

Il dato di ICER risulta quindi essere in linea con i valori soglia comunemente accettati nel contesto italiano [13].

Tuttavia, tale risultato appare condizionato dal valore associato alla terapia di prosecuzione (best supportive care): il dato appare infatti molto basso, poiché sono state considerate

solamente terapie farmacologiche quali metotrexato e leflunomide, ed escludendo quindi altre possibili opzioni che potrebbero essere utilizzate durante un periodo temporale così particolarmente lungo.

Sarebbe quindi necessario un maggiore approfondimento sulla pratica clinica corrente alle terapie prosecuzione (best supportive care), al fine di ottenere anche dei dati di costo maggiormente realistici, che dovrebbero comportare un miglioramento del risultato sopracitato, con un ICER inferiore.

L'introduzione di Otezla come prima opzione in alternativa all'utilizzo dei farmaci biologici, può quindi rappresentare un'alternativa terapeutica costo efficace per i pazienti con artrite psoriasica, con una risposta inadeguata o intolleranti ad una precedente terapia con DMARDs.

TABELLA 14

SEQUENZA	COSTI TOTALI €	QALY TOTALI*	COSTI INCREMENTALI €	QALY INCREMENTALI	RAPPORTO INCREMENTALE DI COSTO-EFFICACIA (ICER)
Sequenza con Otezla	€ 182.209	9,57	€ 13.511	0,42	€ 32.263
Sequenza senza Otezla	€ 168.698	9,15			

GRAFICO 4

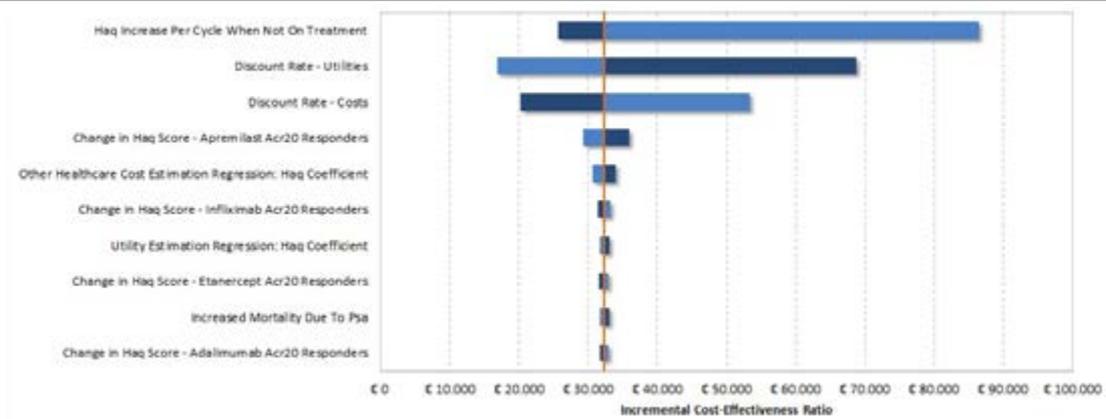
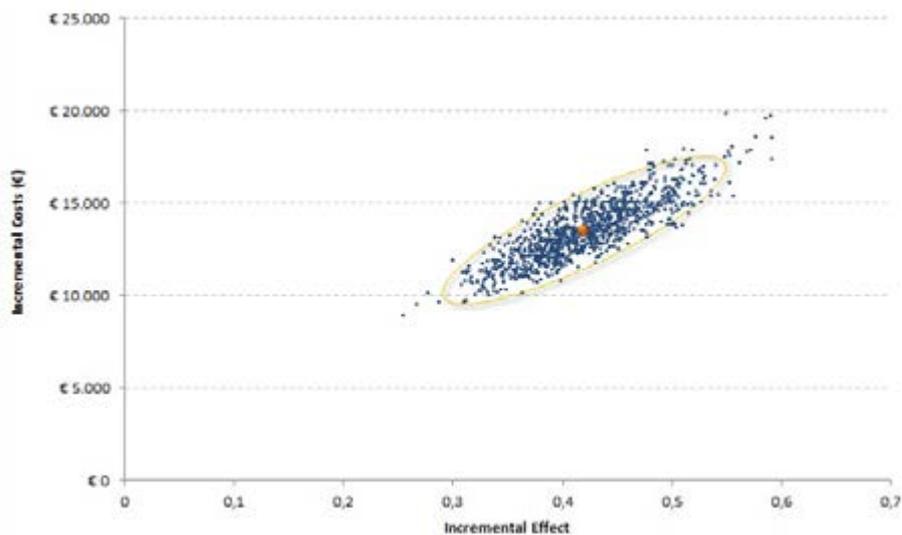


GRAFICO 5



#### Analisi di sensibilità

Sono state inoltre condotte delle analisi di sensitività al fine di testare la robustezza del modello:

#### Analisi di sensitività ad una via (DSA)

La variazione dei singoli parametri ha mostrato come la sequenza con Otezla fosse più sensibile all'indice sulla disabilità fisica Health Assessment Questionnaire-Disability

GRAFICO 6



Index (HAQ-DI), ai dati di utilità ed al tasso di sconto (Grafico 4).

#### Analisi di sensibilità probabilistica (PsA)

L'analisi di sensibilità probabilistica (1.000 simulazioni) ha confermato i risultati del caso base e mostrato che la sequenza con Otezla è stata costo efficace in un range compreso tra € 27.965 e € 35.194 nel 95% delle simulazioni (Grafico 5).

La sequenza con Otezla ha inoltre una probabilità pari all'86% di essere costo efficace ad un valore soglia di willingness-to-pay pari ad € 35.000 (Grafico 6).

## MODELLO DI BUDGET IMPACT

### PSORIASI

#### INTRODUZIONE

Al fin di stimare l'impatto sulla spesa del SSN derivante dall'introduzione di apremilast nel trattamento della psoriasi in Italia, è stato costruito un modello di budget impact (BIM).

Il BIM permette di stimare quale spesa farmaceutica, per ricoveri, per diagnostica, etc., è probabile aspettarsi a fronte della disponibilità di un nuovo trattamento e dei suoi consumi.

In relazione al mix di trattamenti attuali e alle ipotizzate variazioni (le quote di mercato),

il modello calcola l'impatto di Otezla sulle voci di costo che normalmente accompagnano i pazienti in trattamento farmacologico per la psoriasi.

Gli elementi che caratterizzano un BIM sono:

- dimensioni e caratteristiche della popolazione interessata;
- mix attuale di trattamenti senza il nuovo farmaco;
- costi del mix attuale;
- mix attuale di trattamenti comprensivo del nuovo farmaco;
- costi del mix attuale comprensivo del nuovo farmaco;
- impatto dello scenario con il nuovo farmaco disaggregato per la principali voci di costo: farmaci, visite, diagnostica, ricoveri;
- confronto fra i due scenari con risparmio o aggravio di spesa per il sistema sanitario.

Il BIM si rivela uno strumento utile al fine di programmazione della spesa farmaceutica e dei servizi associabili ai trattamenti in uso (lo scenario senza Otezla) e nell'ipotesi di nuovi trattamenti (lo scenario con Otezla).

#### METODI E DATI

Il modello, costruito con Excel, parte dalla popolazione dei pazienti trattati per psoriasi in Italia ed eleggibili al trattamento con Otezla secondo l'indicazione approvata

da EMA, ovvero pazienti adulti affetti da psoriasi cronica a placche da moderata a grave (definita da PASI  $\geq 10$ ) che non hanno risposto, controindicati o intolleranti ad altra terapia sistemica comprendente ciclosporina, metotrexato o psoralene e raggi ultravioletti di tipo A (PUVA).

Il modello quindi calcola i costi annuali per paziente per ciascun trattamento presente nel mercato e anche i costi associabili all'introduzione di Otezla.

Sulla base degli attuali trattamenti, si calcolano i costi annuali totali, comprensivi del costo del farmaco, della somministrazione, del monitoraggio e degli eventuali ricoveri dovuti alla preparazione del paziente per il trattamento con biologico.

In maniera analoga si calcolano i costi annuali totali nello scenario ove si prevede l'impiego di Otezla.

Si hanno così due scenari, quello attuale e quello con Otezla ove, ipotizzate delle quote di pazienti che sarebbero progressivamente trattate con Otezla, si riduce proporzionalmente il numero di pazienti trattati con altri farmaci a favore di Otezla.

La differenza di costo fra i due scenari rappresenta il budget impact di Otezla. La simulazione è effettuata sui primi tre anni di utilizzo di Otezla e la prospettiva utilizzata è quella del Servizio Sanitario Nazionale.

#### Pazienti eleggibili (epidemiologia)

L'epidemiologia è stata calcolata partendo dai dati di prevalenza dei pazienti affetti da psoriasi in Italia pari al 2,90% [20] e da una

popolazione generale di 60.665.551 residenti in Italia [21].

Considerando che la proporzione di pazienti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave è pari al 2,34% e applicando la quota di soggetti affetti da psoriasi moderata a grave che non hanno risposto, controindicati o intolleranti ad un'altra terapia sistemica è del 34,4% [22], si è stimato un totale di pazienti in trattamento e potenzialmente eleggibili a Otezla pari a 15.950 per il primo anno del modello.

Assumendo un tasso di crescita annuale del numero di pazienti del 9,50% (Ricerca di mercato QuintilesIMS), il numero di pazienti potenzialmente eleggibili ad Otezla è risultato pari a 17.465 e 19.124, rispettivamente nel secondo e terzo anno.

#### Trattamenti confrontati e pazienti per trattamento (quote di mercato)

I trattamenti confrontati sono i farmaci biologici attualmente utilizzati per la psoriasi a placche da moderata a grave, con le rispettive percentuali di pazienti trattati (quote di mercato), indicati nella Tabella 15, al presente, cioè l'anno che viene considerato come confronto per il primo anno della simulazione, cui seguono gli altri due.

Ipotizzando una progressiva utilizzazione di Otezla per i pazienti affetti da psoriasi e qui considerati, il 5%, l'12% e il 15% rispettivamente nel primo, secondo e terzo anno, si ottengono le quote di mercato nello scenario con Otezla (Tabella 16).

Tutti i farmaci riducono la percentuale di pazienti trattati proporzionalmente eccetto gli

TABELLA 15

QUOTE DI MERCATO SCENARIO SENZA OTEZLA			
	ANNO I	ANNO II	ANNO III
Enbrel	31,43%	27,00%	22,00%
Remicade	5,10%	5,00%	3,00%
Stelara	25,71%	24,00%	22,00%
Humira	33,88%	29,00%	25,00%
Cosentyx	0,71%	7,00%	12,00%
Inflectra	0,82%	2,00%	3,00%
Remsima	2,35%	3,00%	5,00%
Benepali	0,00%	3,00%	8,00%
<b>Totale</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

TABELLA 16

QUOTE DI MERCATO SCENARIO CON OTEZLA			
	ANNO I	ANNO II	ANNO III
Otezla	5,00%	12,00%	15,00%
Enbrel	30,14%	23,76%	18,70%
Remicade	4,94%	4,4%	2,6%
Stelara	24,62%	21,1%	18,7%
Humira	32,39%	25,5%	21,3%
Cosentyx	0,19%	6,2%	10,2%
Inflectra	0,78%	1,8%	2,6%
Remsima	1,94%	2,6%	4,3%
Benepali	0,00%	2,6%	6,8%
<b>Totale</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

TABELLA 17

SOMMINISTRAZIONI ANNUALI E COSTI DI SOMMINISTRAZIONE			
	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE	SOMMINISTRAZIONI ANNUALI A CARICO SSN	COSTO SOMMINISTRAZIONI ANNUALI
Otezla	Domicilio	0	0
Enbrel	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66
Remicade	Ospedale	6	€ 260,40
Stelara	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66
Humira	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66
Cosentyx	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66
Inflectra	Ospedale	6	€ 20,66
Remsima	Ospedale	6	€ 20,66
Benepali	Ospedale + Domicilio	1	€ 260,40

infliximab biosimilari e l'etanercept biosimilare per i quali è ipotizzata una crescita nel numero di pazienti trattati.

#### Utilizzo delle risorse

Per i farmaci biologici è stato stimato un costo per la somministrazione (Tabella 17) ipotizzando una dispensazione bimensile al paziente e prima somministrazione effettuata in setting ospedaliero. Per Remicade, Inflectra e Remsima è stato ipotizzato che la somministrazione avvenga esclusivamente in setting ospedaliero.

Per Otezla non è previsto alcun costo in quanto la somministrazione avviene per via orale.

Per ciascun trattamento si è ipotizzato un numero medio di visite mediche annuali.

Il costo unitario di una visita medica è stata ottenuta dal nomenclatore vigente delle tariffe ambulatoriali [15] (Tabella 18).

Poiché Otezla non richiede esami di screening e monitoraggio, è stato ipotizzato un numero inferiore di visite di controllo, rispetto a quelle con gli altri farmaci biologici.

Inoltre, sono stati calcolati i seguenti costi annuali di monitoraggio, ipotizzando una data quantità di esami di laboratorio da sostenere e la frequenza media annuale per ciascun trattamento. Poiché Otezla non richiede esami di screening e monitoraggio, è stato ipotizzato un costo annuale inferiore rispetto ai farmaci biologici (Tabella 19).

Per i farmaci biologici si è tenuto conto della quota di ricoveri che vengono effettuati mediamente prima di avviare il paziente al trattamento, così come riportato nel capitolo precedente "Analisi della farmacoutilizzazione

*e calcolo del consumo di risorse sanitarie nei pazienti affetti da psoriasi e nei pazienti affetti da artrite psoriasica”.*

Per ciascun biologico si è quindi aggiunto un costo il primo anno pari a € 217, cioè il costo medio per il ricovero propedeutico al

**TABELLA 18**

VISITE MEDICHE ANNUALI E COSTO		
	VISITE ANNUALI	COSTO ANNUALE VISITE
Otezla	3	€ 61,98
Enbrel	4	€ 82,64
Remicade	6	€ 123,96
Stelara	4	€ 82,64
Humira	4	€ 82,64
Cosentyx	4	€ 82,64
Inflectra	6	€ 123,96
Remsima	6	€ 123,96
Benepali	4	€ 82,64

**TABELLA 19**

COSTI TOTALI ANNUALI DI MONITORAGGIO	
	COSTO ANNUALE
Otezla	€ 5,24
Enbrel	€ 51,68
Remicade	€ 51,68
Stelara	€ 51,68
Humira	€ 51,68
Cosentyx	€ 51,68
Inflectra	€ 51,68
Remsima	€ 51,68
Benepali	€ 51,68

**TABELLA 20**

COSTI ANNUALI DI TRATTAMENTO		
	COSTO 1° ANNO DI TERAPIA	COSTO ANNI SUCCESSIVI
Otezla	€ 10.905	€ 10.920
Enbrel	€ 16.328	€ 13.267
Remicade	€ 17.691	€ 14.838
Stelara	€ 16.800	€ 13.650
Humira	€ 14.960	€ 13.891
Cosentyx	€ 16.800	€ 12.600
Inflectra	€ 13.268	€ 11.128
Remsima	€ 13.268	€ 11.128
Benepali	€ 11.151	€ 9.060

Fonte: Gazzette Ufficiali, Schede tecniche ultime approvate

TABELLA 21

COSTI TEST DIAGNOSTICI	
	COSTO ANNUALE INDUZIONE
Ves	€ 1,95
Emocromo completo	€ 3,17
Urea ed elettroliti	€ 1,13
Test funzionalità epatica	€ 4,11
Rx torace	€ 15,49
ANA - Anticorpi anti nucleo	€ 9,56
Ds DNA - Anticorpi anti DNA nativo	€ 10,69
Tubercolosi (Quantiferon)	€ 80,61
Proteine totali	€ 4,23
Creatinina sierica	€ 1,13

TABELLA 22

SPESA TOTALE SENZA OTEZLA				
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3	CUMULATO
Enbrel	€ 69.951.865,02	€ 65.661.946,86	€ 58.585.048,15	€ 194.198.860,03
Remicade	€ 12.846.554,61	€ 13.761.113,75	€ 9.041.051,74	€ 35.648.720,09
Stelara	€ 58.840.215,34	€ 60.004.748,86	€ 60.229.766,67	€ 179.074.730,87
Humira	€ 77.736.937,94	€ 72.813.171,14	€ 68.733.122,75	€ 219.283.231,83
Cosentyx	€ 1.526.381,20	€ 16.329.060,08	€ 30.651.978,50	€ 48.507.419,79
Inflectra	€ 1.563.494,80	€ 4.187.108,48	€ 6.877.325,67	€ 12.627.928,95
Remsima	€ 4.495.047,55	€ 6.280.662,71	€ 11.462.209,45	€ 22.237.919,72
Benepali	-	€ 5.047.665,76	€ 14.739.184,01	€ 19.786.849,76
<b>Totale</b>	<b>€ 226.960.496,46</b>	<b>€ 244.085.477,64</b>	<b>€ 260.319.686,94</b>	<b>€ 731.365.661,04</b>

trattamenti stesso. Tale costo è una media in quanto non tutti i pazienti effettuano tale ricovero.

Il costo medio è stato calcolato in base al DRG di riferimento (696 – psoriasi e affezioni similari) eventualmente maggiorato nel caso in cui l'ospedalizzazione abbia richiesto giornate di degenza oltre il valore soglia del singolo DRG.

Dal capitolo precedente è inoltre emerso come il trattamento con i farmaci biologici abbia comportato un aumento dell'utilizzo di farmaci concomitanti pari ad un costo medio annuo di € 20 per paziente.

#### Costi unitari

I prezzi dei farmaci sono riportati nella Tabella 20 e sono calcolati sia per il primo

anno di terapia che per gli anni successivi. Il costo annuale è stato calcolato utilizzando il prezzo ex factory pubblicato nelle singole gazzette ufficiali, pertanto al lordo delle riduzioni temporanee, di ulteriori riduzioni derivanti da condizioni negoziali e/o gare regionali

Il costo dell'infusione è stato posto a € 43,40 [23], mentre quello per la sottocute a € 20,66 [15]. I costi attribuiti ai test diagnostici sono riportati nella Tabella 21. I costi unitari di tali test sono stati ottenuti dal nomenclatore vigente delle tariffe ambulatoriali [15].

#### RISULTATI

Nella Tabella 22 sono riportati i valori della spesa totale annuale per ciascun farmaco nello scenario senza Otezla.

TABELLA 23

SPESA TOTALE CON OTEZLA				
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3	CUMULATO
Otezla	€ 8.761.152,37	€ 23.024.617,84	€ 31.514.945,67	€ 63.300.715,89
Enbrel	€ 66.454.271,77	€ 57.782.513,24	€ 49.797.290,92	€ 174.034.075,93
Remicade	€ 12.204.226,88	€ 12.109.780,10	€ 7.684.893,98	€ 31.998.900,95
Stelara	€ 55.898.204,58	€ 52.804.179,00	€ 51.195.301,67	€ 159.897.685,24
Humira	€ 73.850.091,04	€ 64.075.590,60	€ 58.423.154,34	€ 196.348.835,98
Cosentyx	€ 1.450.062,14	€ 14.369.572,87	€ 26.054.181,73	€ 41.873.816,74
Inflectra	€ 1.485.320,06	€ 3.684.655,46	€ 5.845.726,82	€ 11.015.702,34
Remsima	€ 4.270.295,17	€ 5.526.983,19	€ 9.742.878,04	€ 19.540.156,40
Benepali	-	€ 4.441.945,87	€ 12.528.306,41	€ 16.970.252,27
<b>Totale</b>	<b>€ 224.373.624,01</b>	<b>€ 237.819.838,17</b>	<b>€ 252.786.679,57</b>	<b>€ 714.980.141,74</b>

TABELLA 24

IMPATTO SUL BUDGET PER VOCE DI SPESA					
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3	CUMULATO	%
Costi della terapia	-€ 2.309.347,39	-€ 5.526.085,34	-€ 6.512.679,97	-€ 14.348.112,70	87,57%
Costi di somministrazione	-€ 32.279,01	-€ 93.545,28	-€ 134.917,44	-€ 260.741,72	1,59%
Costi di monitoraggio	-€ 56.238,55	-€ 149.297,15	-€ 205.535,81	-€ 411.071,50	2,51%
Costi per ospedalizzazioni	-€ 173.057,50	-€ 454.795,11	-€ 622.500,81	-€ 1.250.353,42	7,63%
Costi per farmaci concomitanti	-€ 15.950,00	-€ 41.916,60	-€ 57.373,35	-€ 115.239,95	0,70%
Budgetary impact	-€ 2.586.872,45	-€ 6.265.639,47	-€ 7.533.007,37	-€ 16.385.519,29	100%

I valori di spesa nello scenario con Otezla sono illustrati nella Tabella 23.

L'impatto sul budget, ottenuto dalla differenza fra lo scenario con Otezla e quello senza Otezla è evidenziato nella Tabella 24.

L'utilizzo di Otezla si stima porterebbe ad un risparmio annuale di € 2,5 milioni, € 6,2 milioni e € 7,5 milioni rispettivamente nel primo, secondo e terzo anno di commercializzazione. Nei tre anni si avrebbe un risparmio totale pari a € 16,4 milioni.

La principale voce di risparmio nel triennio è rappresentata dalla diminuzione di spesa farmaceutica pari a € 14.348.112, seguita dalla spesa per ricoveri ospedalieri di € 1.250.353 e dai costi per la somministrazione pari a € 260.741 (Tabella 24). Gli stessi valori sono riportati nella Grafico 7.

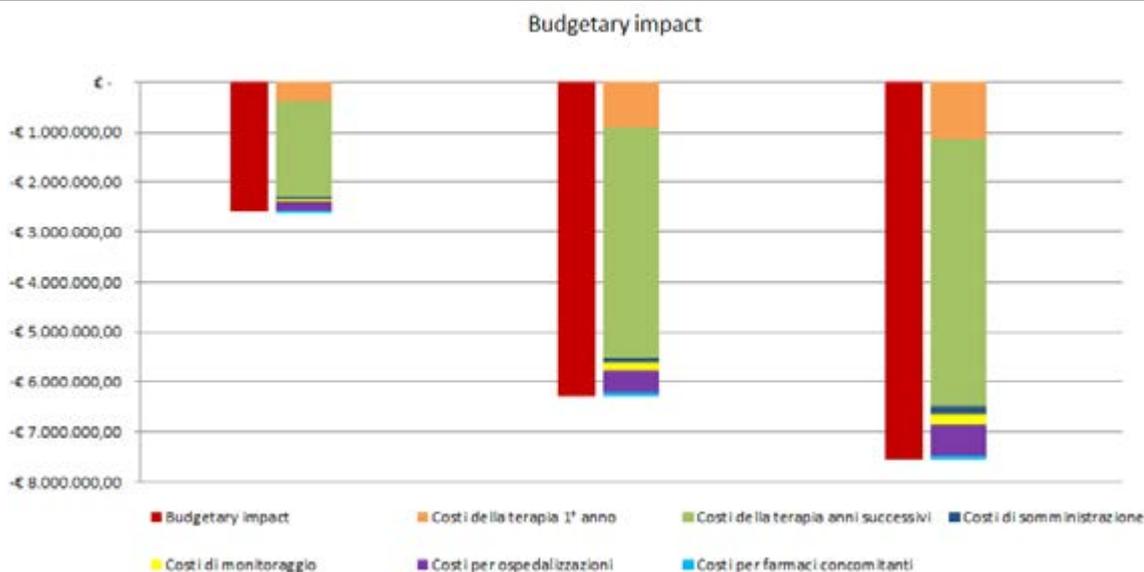
## CONCLUSIONI

Il modello mostra che l'introduzione di Otezla nel trattamento dei pazienti eleggibili affetti da psoriasi a placche da moderata a grave porterebbe ad un potenziale risparmio per il SSN di € 16,4 milioni nell'arco di tre anni. Tale risparmio è dovuto in gran parte alla riduzioni dei costi di terapia per il minor utilizzo di farmaci biologici (87,57% del totale) ma anche in parte ad una riduzione delle ospedalizzazioni propedeutiche al trattamento con i biologici stessi (7,63%), ottenute mediante real-world data.

Tuttavia, ulteriori scenari andrebbero approfonditi. Ad esempio, in assenza di informazioni pubbliche disponibili, non è stato possibile calcolare il risparmio derivante dall'introduzione di Otezla, tenendo conto dei prezzi massimi di cessione al SSN di tutte le opzioni terapeutiche (in particolare dei farmaci biosimilari). Tale scenario avrebbe potuto fornire ulteriori dettagli utili alla programmazione della spesa sanitaria nella prospettiva del SSN.

GRAFICO 7

## IMPATTO SUL BUDGET PER VOCE DI SPESA



## MODELLO DI IMPATTO SUL BUDGET DI APREMILAST NEL TRATTAMENTO DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

### INTRODUZIONE

Come per il caso di pazienti affetti da psoriasi a placche si è costruito un BIM per stimare l'impatto economico dell'introduzione di apremilast nel caso di pazienti affetti da artrite psoriasica. Per le caratteristiche del BIM e la metodologia impiegata si faccia riferimento al caso di psoriasi a placche.

#### Pazienti eleggibili (epidemiologia)

Si prende in considerazione il totale dei pazienti in trattamento in Italia per la artrite psoriasica con biologici (i cosiddetti pazienti in mantenimento) e i pazienti affetti da artrite psoriasica attiva che non hanno risposto, controindicati o intolleranti ad un'altra terapia sistemica e controindicati o intolleranti alla terapia con biologici (i pazienti nuovi che iniziano la terapia).

L'epidemiologia è stata calcolata partendo dai dati di prevalenza dei pazienti affetti da artrite psoriasica in Italia pari al 0,42% (24) e da una popolazione generale di 60.665.551

residenti in Italia [21].

Applicando la quota di soggetti affetti da artrite psoriasica attiva che non hanno risposto, controindicati o intolleranti ad un'altra terapia sistemica, cioè l'8,98% [22], si ottiene un totale di pazienti in trattamento e potenzialmente eleggibili a Otezla pari a 22.870, al presente, cioè l'anno uno del modello. Considerando un tasso di crescita annuale del numero di pazienti del 10,81% [22], si hanno 25.342 e 28.082 pazienti rispettivamente nel secondo e terzo anno.

#### Trattamenti confrontati e pazienti per trattamento (quote di mercato)

Come nel caso della psoriasi a placche, i trattamenti confrontati sono i farmaci biologici attualmente utilizzati per l'artrite psoriasica attiva, con le rispettive percentuali di pazienti trattati (quote di mercato), indicati nella Tabella 25, per il primo, secondo e terzo anno del modello, nello scenario in cui Otezla non sia stato ancora inserito.

La Tabella 26 invece riporta le quote di mercato nel caso di un'introduzione graduale di apremilast del 2% nel primo anno del modello, 6% nel secondo anno e 8% nel terzo anno. L'introduzione di Otezla porta ad una riduzione proporzionale della quota di mercato dei farmaci biologici, rispetto allo scenario senza Otezla.

TABELLA 25

QUOTE DI MERCATO SENZA OTEZLA			
	ANNO I	ANNO II	ANNO III
Enbrel	31,28%	27,00%	23,00%
Remicade	7,29%	5,00%	3,00%
Simponi	12,96%	12,00%	10,00%
Stelara	6,58%	8,00%	8,00%
Humira	33,19%	32,00%	27,00%
Cimzia	4,55%	2,00%	1,00%
Cosentyx	0,00%	4,00%	8,00%
Inflectra	1,52%	2,00%	3,00%
Remsima	2,63%	4,00%	5,00%
Benepali	0,00%	4,00%	12,00%
<b>Totale</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

TABELLA 26

QUOTE DI MERCATO SENZA OTEZLA			
	ANNO I	ANNO II	ANNO III
Otezla	2,00%	6,00%	8,00%
Enbrel	30,65%	25,38%	21,16%
Remicade	7,14%	4,7%	2,8%
Simponi	12,70%	11,28%	9,20%
Stelara	6,45%	7,5%	7,4%
Humira	32,53%	30,1%	24,8%
Cimzia	4,46%	1,88%	0,92%
Cosentyx	0,00%	3,8%	7,4%
Inflectra	1,49%	1,9%	2,8%
Remsima	2,58%	3,8%	4,6%
Benepali	0,00%	3,8%	11,00%
<b>Totale</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>	<b>100,00%</b>

#### Utilizzo di risorse e costi unitari

I costi di somministrazione dei farmaci biologici sono gli stessi presentati per il caso della psoriasi a placche (Tabella 3), includendo i farmaci Simponi e Cimzia che hanno anche l'incidenza in artrite psoriasica (Tabella 27).

Allo stesso modo il numero di visite mediche, il numero di test di monitoraggio e i loro costi unitari sono stati presentati per il caso del modello per la psoriasi con l'aggiunta anche in questo caso dei farmaci Simponi e Cimzia (Tabella 28, Tabella 29).

Per i farmaci biologici si è tenuto conto della quota di ricoveri che vengono effettuati

mediamente prima di avviare il paziente al trattamento, così come riportato nel capitolo precedente *“Analisi della farmacoutilizzazione e calcolo del consumo di risorse sanitarie nei pazienti affetti da psoriasi e nei pazienti affetti da artrite psoriasica”*.

Per ciascun biologico si è quindi aggiunto un costo il primo anno pari a € 537, cioè il costo medio per il ricovero propedeutico al trattamento stesso. Tale costo è una media in quanto non tutti i pazienti effettuano tale ricovero.

Il costo medio è stato calcolato in base al DRG di riferimento (696 – psoriasi e affezioni simili) eventualmente maggiorato nel caso in cui l'ospedalizzazione abbia richiesto giornate di

TABELLA 27

SOMMINISTRAZIONI ANNUALI E COSTI DI SOMMINISTRAZIONE			
	MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE	SOMMINISTRAZIONI ANNUALI A CARICO SSN	COSTO SOMMINISTRAZIONI ANNUALI
Otezla	Domicilio	0	0
Enbrel	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66
Remicade	Ospedale	6	€ 260,40
Simponi	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66
Stelara	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66
Humira	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66
Cimzia	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66
Cosentyx	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66
Inflectra	Ospedale	6	€ 260,40
Remsima	Ospedale	6	€ 260,40
Benepali	Ospedale + Domicilio	1	€ 20,66

TABELLA 28

VISITE MEDICHE ANNUALI E COSTO ANNUALE VISITE		
	VISITE ANNUALI	COSTO ANNUALE VISITE
Otezla	3	€ 61,98
Enbrel	4	€ 82,64
Remicade	6	€ 123,96
Simponi	4	€ 82,64
Stelara	4	€ 82,64
Humira	4	€ 82,64
Cimzia	4	€ 82,64
Cosentyx	4	€ 82,64
Inflectra	6	€ 123,96
Remsima	6	€ 123,96
Benepali	4	€ 82,64

degenza oltre il valore soglia del singolo DRG.

Dal capitolo precedente è inoltre emerso come il trattamento con i farmaci biologici abbia comportato un aumento dell'utilizzo di farmaci concomitanti pari ad un costo medio annuo di € 15 per paziente.

Per quel che riguarda il costo dei farmaci, sulla base dei prezzi riportati in Gazzetta Ufficiale, per i farmaci comparati, e sulla base dei dosaggi raccomandati si sono utilizzati i valori riportati nella Tabella 20.

Per il calcolo del costo annuale del farmaco Cosentyx si è assunto che il 60% dei pazienti ricevesse una dose di 300 mg e il 40% una dose di 150 mg [25] (Tabella 30).

## RISULTATI

Nella Tabella 31 sono riportati i valori della spesa totale annuale per ciascun farmaco nello scenario senza Otezla.

Nella Tabella 32 invece si presentano i valori della spesa annuale per ciascun farmaco nel caso dell'introduzione di Otezla.

La differenza tra i due scenari, mostra l'impatto sul budget dovuto all'introduzione di apremilast (Tabella 33) nel quale si presenta una separazione per categoria di costo.

L'utilizzo di Otezla si stima porterebbe ad un risparmio annuale di € 1,6 milioni, € 4,6 milioni e € 5,5 milioni rispettivamente nel primo, secondo e terzo anno di commercia-

TABELLA 29

COSTI TOTALI ANNUALI DI MONITORAGGIO	
	COSTO ANNUALE
Otezla	€ 5,24
Enbrel	€ 51,68
Remicade	€ 51,68
Simponi	€ 51,68
Stelara	€ 51,68
Humira	€ 51,68
Cimzia	€ 51,68
Cosentyx	€ 51,68
Inflectra	€ 51,68
Remsima	€ 51,68
Benepali	€ 51,68

TABELLA 30

COSTI ANNUALI DEI FARMACI COMPARATI		
	COSTO 1° ANNO DI TERAPIA	COSTO ANNI SUCCESSIVI
Otezla	€ 10.905	€ 10.920
Enbrel	€ 13.267	€ 13.267
Remicade	€ 17.691	€ 14.838
Simponi	€ 13.884	€ 13.884
Stelara	€ 16.800	€ 13.650
Humira	€ 13.891	€ 13.891
Cimzia	€ 14.790	€ 13.260
Cosentyx	€ 13.440	€ 10.080
Inflectra	€ 13.268	€ 11.128
Remsima	€ 13.268	€ 11.128
Benepali	€ 9.060	€ 9.060

lizzazione. Nei tre anni si avrebbe un risparmio totale pari a € 11,7 milioni. La principale voce di risparmio nel triennio è rappresentata dalla diminuzione di spesa farmaceutica pari a € 8.916.397, seguita dalla spesa per ricoveri ospedalieri di € 2.268.542. Gli stessi valori sono presentati graficamente nel Grafico 7.

## CONCLUSIONI

Anche nel caso dell'artrite psoriasica il modello mostra che l'introduzione di Otezla nel trattamento dei pazienti con artrite psoriasica eleggibili porterebbe ad un potenziale risparmio per il SSN di €11,75 milioni nell'arco di tre

anni. Anche in questo caso tale risparmio è dovuto in gran parte alla riduzione dei costi di terapia per il minor utilizzo di farmaci biologici (75,88% del totale), ma anche in parte ad una riduzione delle ospedalizzazioni propedeutiche al trattamento con i biologici stessi (19,31%), ottenute mediante real-world data.

Come nel precedente modello, anche in questo caso in assenza di informazioni pubbliche disponibili, non è stato possibile calcolare il risparmio derivante dall'introduzione di Otezla, tenendo conto dei prezzi massimi di cessione al SSN di tutte le opzioni terapeutiche (in particolare dei farmaci biosimilari). Tale scenario avrebbe potuto fornire ulteriori dettagli utili alla programmazione della spesa sanitaria nella prospettiva del SSN.

TABELLA 31

SPESA ANNUALE E CUMULATIVA SENZA OTEZLA				
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3	CUMULATO
Enbrel	€ 99.966.187,64	€ 95.615.677,05	€ 90.255.178,89	€ 285.837.043,57
Remicade	€ 26.884.985,10	€ 20.406.040,99	€ 13.567.160,42	€ 60.858.186,51
Simponi	€ 43.246.974,23	€ 44.372.196,43	€ 40.974.025,72	€ 128.593.196,39
Stelara	€ 22.102.776,76	€ 29.730.063,67	€ 32.943.883,55	€ 84.776.723,98
Humira	€ 110.806.766,18	€ 118.382.623,79	€ 110.682.943,95	€ 339.872.333,92
Cimzia	€ 14.701.003,33	€ 7.154.745,59	€ 3.964.086,79	€ 25.819.835,71
Cosentyx	-	€ 11.266.925,84	€ 24.969.761,04	€ 36.236.686,88
Inflectra	€ 4.289.938,56	€ 6.246.767,43	€ 10.383.064,48	€ 20.919.770,47
Remsima	€ 7.422.722,64	€ 12.493.534,86	€ 17.305.107,47	€ 37.221.364,96
Benepali	-	€ 9.900.692,16	€ 32.912.870,96	€ 42.813.563,12
<b>Totale</b>	<b>€ 329.421.354,44</b>	<b>€ 355.569.267,80</b>	<b>€ 377.958.083,26</b>	<b>€ 1.062.948.705,51</b>

TABELLA 32

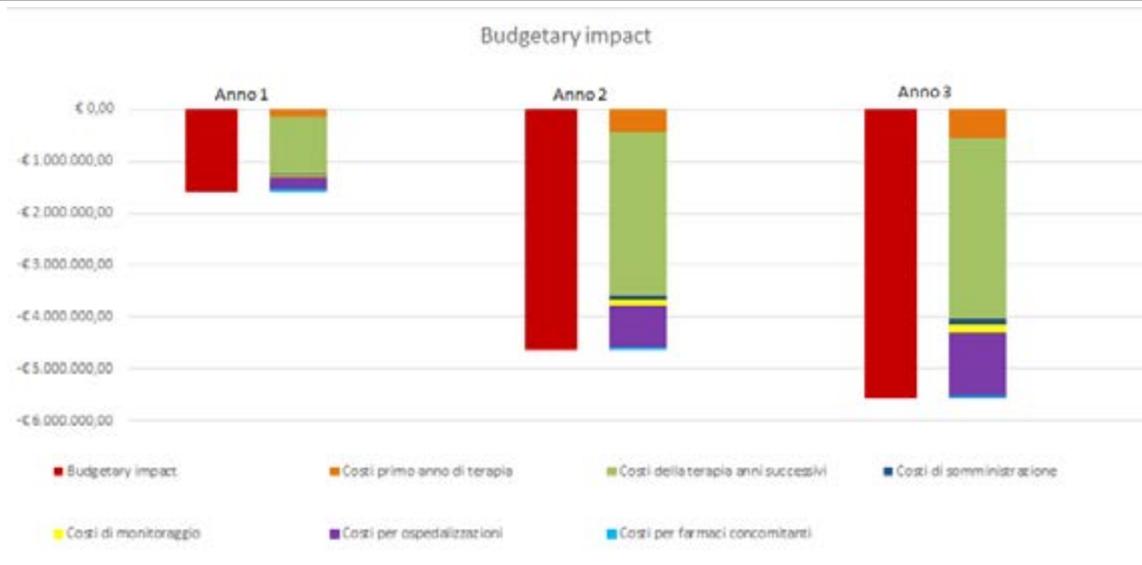
SPESA ANNUALE E CUMULATIVA IN SEGUITO ALL'INTRODUZIONE DI OTEZLA				
€/000	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3	CUMULATO
Otezla	€ 5.024.834,02	€ 16.704.225,56	€ 24.679.936,46	€ 46.408.996,05
Enbrel	€ 97.966.863,88	€ 89.878.736,42	€ 83.034.764,57	€ 270.880.364,88
Remicade	€ 26.347.285,40	€ 19.181.678,53	€ 12.481.787,58	€ 58.010.751,52
Simponi	€ 42.382.034,75	€ 41.709.864,65	€ 37.696.103,66	€ 121.788.003,06
Stelara	€ 21.660.721,22	€ 27.946.259,85	€ 30.308.372,87	€ 79.915.353,94
Humira	€ 108.590.630,86	€ 111.279.666,36	€ 101.828.308,43	€ 321.698.605,65
Cimzia	€ 14.406.983,27	€ 6.725.460,85	€ 3.646.959,85	€ 24.779.403,97
Cosentyx	-	€ 10.590.910,29	€ 22.972.180,16	€ 33.563.090,45
Inflectra	€ 4.204.139,79	€ 5.871.961,38	€ 9.552.419,32	€ 19.628.520,49
Remsima	€ 7.274.268,19	€ 11.743.922,76	€ 15.920.698,87	€ 34.938.889,82
Benepali	-	€ 9.306.650,63	€ 30.279.841,28	€ 39.586.491,91
<b>Totale</b>	<b>€ 327.857.761,38</b>	<b>€ 350.939.337,30</b>	<b>€ 372.401.373,06</b>	<b>€ 1.051.198.471,73</b>

TABELLA 33

IMPATTO SUL BUDGET DATO DALL'INTRODUZIONE DI OTEZLA					
	ANNO 1	ANNO 2	ANNO 3	CUMULATO	%
Costi della terapia	-€ 1.256.258,41	-€ 3.610.138,31	-€ 4.050.001,23	-€ 8.916.397,96	75,88%
Costi di somministrazione	-€ 21.994,65	-€ 71.512,88	-€ 105.657,90	-€ 199.165,43	1,69%
Costi di monitoraggio	-€ 32.855,20	-€ 108.944,09	-€ 160.961,26	-€ 302.760,55	2,58%
Costi per ospedalizzazioni	-€ 245.623,80	-€ 816.527,20	-€ 1.206.391,72	-€ 2.268.542,72	19,31%
Costi per farmaci concomitanti	-€ 6.861,00	-€ 22.808,02	-€ 33.698,09	-€ 63.367,11	0,54%
Budgetary impact	-€ 1.563.593,07	-€ 4.629.930,51	-€ 5.556.710,20	-€ 11.750.233,77	100,00%

GRAFICO 7

IMPATTO SUL BUDGET DI APREMILAST PER CATEGORIA DI COSTO



## Bibliografia

- [1] Woolcott N, Hawkins N, Mason A et al. Etanercept and efalizumab for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Health Technol Assess* 2006;10:1-233, i-iv
- [2] National Clinical Guidelines Centre. Appendix P – Review of resource use and cost data to use in defining 'best supportive care' for NCGC economic model. 2012
- [3] Mughal F et al., Cost effectiveness of apremilast in moderate to severe psoriasis in Scotland, Poster presented at Ispor 2015
- [4] Otezla: EPAR - Product Information. Disponibile online da: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/003746/WC500182627.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003746/WC500182627.pdf) Ultimo accesso settembre 2016; Enbrel, Sommario delle caratteristiche del prodotto, ultimo approvato. Humira, Sommario delle caratteristiche del prodotto, ultimo approvato. Stelara, Sommario delle caratteristiche del prodotto, ultimo approvato
- [5] Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362:118-28
- [6] Revicki DA, Willian MK, Menter A et al. Relationship between clinical response to therapy and health-related quality of life outcomes in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Dermatology* 2008;216:260-70
- [7] Papp K apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: Results of a phase III, randomized, controlled trial (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of apremilast in Psoriasis [ESTEEM]) 1
- [8] Leonardi CL. et al. Etanercept as Monotherapy in Patients with Psoriasis. *The New England Journal of Medicine* 2003; 349: 2014-22
- [9] Saurat JH. Efficacy and safety result from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. metotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol* 2008;158(3):558-66
- [10] Leonardi CL, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371:1665-74
- [11] Turner D, Picot J, Cooper K, Loveman E. Adalimumab for the treatment of psoriasis. *Health Technol Assess* 2009;13 Suppl 2:49-54
- [12] Pan F, Brazier NC, Shear NH et al. Cost utility analysis based on a head-to-head phase 3 trial comparing ustekinumab and etanercept in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: a Canadian perspective. *Value Health* 2011;14 652-56
- [13] Associazione Italiana di Economia Sanitaria Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari. *Politiche Sanitarie* 2009; 10 91-99

- [14] Luigi Naldi, Paola Pini, Giampiero Girolomoni. Gestione clinica della Psoriasi. Per il medico di medicina generale e lo specialista ambulatoriale. Pacini Editore Srl. Febbraio 2016.
- [15] Remunerazione delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti, assistenza ospedaliera di riabilitazione e di lungodegenza post acuzie e di assistenza specialistica ambulatoriale. Gazzetta Ufficiale 28 gennaio 2013
- [16] Rodgers M, Epstein D, Bojke L et al. Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2011;15:i-xxi, 1-329, 1-134
- [17] Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, Adebajo AO, Wollenhaupt J, et al. (2015) Longterm (52-week) Results of a Phase III Randomized, Controlled Trial of apremilast in Patients with Psoriatic Arthritis *J Rheumatol*
- [18] Mease PJ, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3279-89
- [19] Antoni C, et al. Infliximab improves signs and symptoms of psoriatic arthritis: results of the IMPACT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2005 Aug;64(8):1150-7. Epub 2005 Jan 27.)
- [20] Saraceno R, Mannheimer R, Chimenti S. Regional distribution of psoriasis in Italy. *J Euro Acad of Dermatol Venereol.* 2008;22:324-329
- [21] Dato Istat al 31/12/2015
- [22] Ricerca di mercato QuintilesIMS
- [23] Favalli EG et al. Pattern of use, economic burden and vial optimization of infliximab for rheumatoid arthritis in Italy. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2008; 26: 45-51.
- [24] De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol.* 2007;36:14-21
- [25] Roccia A, et al. Modello di budget impact di secukinumab nel trattamento della spondilite anchilosante (SA e artrite psoriasica (AP) in Italia. – Abstract presented at SIHTA Congress 2016



# HTA di apremilast: valutazione etica

Maria Luisa Di Pietro

## INTRODUZIONE

La psoriasi (Pso) è una malattia infiammatoria cronicorecdivante sistemica, immuno-mediata e multifattoriale per l'interazione di fattori genetici e ambientali, che - con modalità diverse per morfologia, distribuzione e gravità - può interessare la pelle e l'apparato muscolo-scheletrico, dando origine anche all'artrite psoriasica (PsA) [34]. Gli esiti a livello cutaneo, l'interessamento tendineo-articolare e le frequenti comorbidità (ad esempio, ipertensione, diabete, dislipidemia, steatosi epatica non alcolica, sindrome metabolica) possono essere causa di grave compromissione dello stato di salute del paziente e di importante danno estetico e funzionale con ricadute anche a livello psicologico e sociale e riduzione della qualità di vita [9].

La prevalenza della Pso - a livello internazionale - varia da <1% in Asia a 8,5% in Norvegia [29]. Il 79% dei pazienti ha - solo - la psoriasi, mentre il 21% ha anche la PsA. Come riportato nel capitolo 1, *Inquadramento ed epidemiologia della psoriasi e dell'artrite psoriasica in Italia*, questi dati vengono, però, considerati sottostimati per via delle forme non diagnosticate [19]. La Pso ha una prevalenza pari a 1,81% nella popolazione generale ed a 4,3% tra i familiari dei pazienti affetti, mentre la prevalenza di PsA è pari a 0,42% nella popolazione generale [7]. Nei pazienti affetti da Pso, invece, la prevalenza sale ed è compresa tra 7,7% [12] e 8,02% [45].

I meccanismi patogenetici della psoriasi e della PsA sono in parte comuni e coinvolgono il sistema immunitario, con squilibrio cronico nella produzione di citochine pro- e anti-infiammatorie [6;3]. Il processo è mediato dall'attivazione delle cellule T. La *upregulation* dei T helper (Th) 1, Th17 e Th22, nelle lesioni psoriasiche, comporta - infatti - l'aumento dei mediatori della flogosi [il fattore di

necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ ), l'interferone- $\gamma$ , le interleuchine (IL)], che induce la proliferazione dei cheratinociti e delle cellule endoteliali, con conseguente flogosi cutanea, eritema e formazione delle chiazze psoriasiche. Allo stesso modo, nella PsA, l'infiltrato linfocitario invade articolazioni ed entesi e produce citochine pro-infiammatorie (TNF- $\alpha$ , interferone- $\gamma$ , IL), provocando la proliferazione sinoviale e il danno articolare [11].

La scelta del trattamento è influenzata, sia nella Pso sia nella PsA, dal quadro clinico di Pso e dalle parti del corpo colpite dalla malattia [11]. Accanto a trattamenti locali [terapie topiche, fototerapia (UVB, PUV-A)], sono disponibili per la psoriasi anche trattamenti sistemici, tra cui retinoidi, metotrexate, ciclosporina, acitretina, agenti biologici (ad esempio, agenti anti-TNF- $\alpha$  come adalimumab, infliximab, etanercept, anticorpi monoclonali anti-IL12/23, ustekimumab, e anti-IL17, secukinumab come riportato nel capitolo 2 *Analisi delle terapie attualmente disponibili*.

In presenza di PsA, viene consigliato anche il trattamento con anti-infiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi e DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) tradizionali e agenti biologici [5]. L'uso a lungo termine di questi trattamenti può essere, però, responsabile di importanti effetti collaterali [16]. Ad esempio, epatotossicità e mielosoppressione nel caso del metotrexato, ipertensione arteriosa e insufficienza renale per la ciclosporina, aumentata incidenza di infezioni e tumori, così come, per i farmaci biologici anti-TNF- $\alpha$ , formazione di anticorpi anti-farmaco che comportano perdita di efficacia [20]. Sono state, allora, studiate ulteriori opzioni di trattamento con meccanismi di azione diversi, tra cui ustekimumab, un anticorpo monoclonale contro IL-12 e IL-23 [25] e secukinumab, un anticorpo monoclonale contro IL-17A [24] e apremilast, un inibitore della fosfodiesterasi 4 (PDE4) [37], oggetto di questa valutazione etica in HTA (*Health Technology Assessment*).

## METODOLOGIA

L'HTA è uno studio multidisciplinare sulle possibili implicazioni dello sviluppo, diffusione e uso di tecnologie della salute. Obiettivo dell'HTA non è accrescere le conoscenze, quanto piuttosto supportare le decisioni in ambito sanitario. Creando un “ponte” tra il mondo della ricerca e il mondo della politica, l'HTA consente ai decision-makers di valutarle se introdurre o meno una tecnologia sanitaria in un determinato sistema di cura [44].

Nella valutazione di una nuova tecnologia, è importante considerare accanto alla sicurezza, all'efficacia e ai costi, anche gli aspetti sociali, legali ed etici della sua applicazione. D'altra parte, quanto sia stretto il legame tra tecnologia ed etica viene messo in evidenza dalle parole di Hans Jonas, che così scrive nel libro *Technik, Medizin und Ethik* del 1985: “L'etica ha qualcosa da dire in materia di tecnica semplicemente perché la tecnologia è parte dell'esercizio del potere umano, cioè una forma di azione, e tutte le azioni o comportamenti umani sono soggetti a valutazione etica”. Se, da una parte, non si può, quindi, escludere la valutazione etica da un processo di HTA [35], dall'altra bisogna riconoscere come questa venga spesso trascurata. D'altra parte, come scrive Pessina, “chi è nato all'interno della civiltà occidentale e gode dei prodotti che la tecnica gli mette a disposizione fatica a comprendere che esista una questione della tecnica” [33].

A differenza di altri ambiti della valutazione in HTA, che sono basati su metodi di analisi oramai standardizzati, l'analisi etica è condizionata da almeno tre elementi: 1. le caratteristiche della tecnologia in esame e delle evidenze disponibili; 2. l'orientamento etico di riferimento, 3. la metodologia di analisi [36]. Non vi è, infatti, un metodo di analisi predefinito nella valutazione etica: la metodologia è conseguenza dell'orientamento etico di riferimento. E, poiché la differenza tra un orientamento etico e un altro dipende dalla fondazione filosofica, dall'argomentazione giustificativa e dalla gerarchia dei valori [33], è importante chiarire questo aspetto prima di iniziare la riflessione.

Questa valutazione etica muove da un approccio *person-centered*. Una scelta quasi inevitabile, dal momento che lo stesso strumento tecnologico assume valore ed il suo uso è giustificato perché potrebbe arrecare beneficio all'umanità. Il riferimento alla persona impone,

poi, l'imperativo categorico - secondo le parole di Immanuel Kant in *Groundwork of the Metaphysic of Morals* of 1788 - “di agire in modo da trattare sempre l'umanità, sia nella tua stessa persona sia nella persona di un altro, mai come un semplice mezzo, ma sempre allo stesso tempo come un fine”. La moralità di un atto dipende, allora, dal rispetto per la persona: della sua vita, della sua salute, della sua libertà di espressione [41].

La metodologia di analisi si articola in tre momenti:

- revisione delle evidenze disponibili sulla tecnologia in esame e valutazione della proporzionalità tra benefici ricercati e rischi potenziali;
- analisi dei dati ottenuti alla luce dell'orientamento antropologico ed etico di riferimento, al fine di valutare se la nuova tecnologia rispetti o meno integralmente la persona;
- elaborazione del parere etico, prendendo in esame anche gli aspetti problematici che possono derivare dall'uso della tecnologia in esame.

Per questa valutazione etica, vengono utilizzate le evidenze riportate nei precedenti capitoli di questo Report e da altre pubblicazioni scientifiche.

## LA VALUTAZIONE ETICA

### 1. Le caratteristiche di apremilast

Apremilast (CC-10004, Otezla) è un inibitore selettivo della PDE4, fosfodiesterasi adenosina ciclica monofosfato (cAMP)-specifico [2] altamente espressa dalle cellule coinvolte nella regolazione della risposta immunitaria [38,39]. L'inibizione della PDE4 aumenta i livelli di cAMP, ridotti in condizioni patologiche come la PsO e la PsA, e blocca la produzione di interferone (IFN)-gamma, TNF- $\alpha$ , IL-12 and IL-23, le citochine infiammatorie che giocano il ruolo maggiore nella patogenesi delle due patologie. Questi effetti, messi in evidenza su una varietà di linee cellulari in vitro [40], hanno ridotto la risposta psoriasica già nel primo studio pilota sull'uomo [14].

La Food and Drug Administration (FDA) ha approvato - nel 2014 - la somministrazione di apremilast per via orale nel trattamento di pazienti adulti con psoriasi grave/severa e/o con PsA attiva. La stessa approvazione è stata,

successivamente, data in altri Paesi tra cui Canada e Unione Europea [17]. Apremilast trova indicazione nei pazienti con psoriasi cronica a placche da moderata a grave che non hanno risposto, o che hanno una controindicazione o che sono intolleranti ad un'altra terapia sistemica a base di ciclosporina, metotrexato o psolarene, raggi ultravioletti di tipo A (PUVA); oppure, da solo o in associazione a DMARD, e nei pazienti con artrite psoriasica attiva che hanno presentato una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD.

Rispetto ad altri trattamenti per la Pso e la PsA, le caratteristiche ricercate con apremilast sono [8]:

- possibilità di somministrazione per via orale;
- riduzione della severità e dell'estensione di placche psoriasiche moderate/severe, incluse quelle localizzate a livello del cuoio capelluto, palmo-plantare e ungueale nell'adulto, aree note come difficili da trattare
- miglioramento dei segni e dei sintomi della PsA, comprese manifestazioni specifiche della malattia quali artrite periferica, entesiti e dattiliti, nell'adulto con malattia attiva nonostante il precedente trattamento con DMARDs;
- buon profilo di sicurezza e tollerabilità;
- non necessità di monitoraggio dei parametri di laboratorio in corso di trattamento
- non necessità di screening pre-trattamento per la tubercolosi
- non aumentata incidenza di infezioni gravi, neoplasie, eventi avversi cardiaci maggiori

## 2. La valutazione etica

In un'etica *person-centered*, i criteri di riferimento sono: la difesa della vita fisica; la promozione della salute; il miglioramento della qualità di vita; il rispetto della scelta libera e responsabile da parte del paziente; la ricerca del bene comune.

### a. La proporzionalità rischi/benefici.

L'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di apremilast sono stati oggetto, come già detto, di ripetuti studi clinici

Dopo studi di fase II, negli RCT ESTEEM-1

[27] e ESTEEM -2, di fase III, in doppio cieco controllati vs placebo, sono state studiate efficacia, tollerabilità e sicurezza di apremilast nella psoriasi cronica a placche moderata/grave [30]. E' stata messa in evidenza la riduzione sia della gravità sia dell'estensione delle manifestazioni a livello del cuoio capelluto, ungueale e palmo-plantare, negli adulti, già a 16 settimane, con risposta generalmente mantenuta nei pazienti che hanno continuato ad assumere il farmaco per 52 settimane.

L'efficacia clinica di apremilast nella PsA è stata valutata - come già detto - in quattro studi multicentrici randomizzati in doppio cieco, controllati vs placebo (PALACE 1,2,3,4). Agli studi Palace 1,2,3 hanno partecipato pazienti con un precedente trattamento con DMARDs sistemici tradizionali o biologici, mentre lo studio Palace 4 includeva solo pazienti naïve per i DMARDs [46]. I risultati degli studi hanno messo in evidenza che apremilast migliorava anche i segni e i sintomi della PsA in adulti con malattia attiva, nonostante il precedente trattamento con DMARDs convenzionali sintetici e/o biologici, a 16 settimane; i benefici si sono mantenuti fino a 156 settimane di trattamento. Si sono registrati anche il miglioramento della HR-QOL e della funzionalità fisica [28], nonché di manifestazioni caratteristiche della PsA come entesiti e dattiliti, i cui miglioramenti si sono verificati fino a tre anni di trattamento con apremilast [18].

In tutti gli RCT, apremilast ha dimostrato un profilo di sicurezza accettabile. La maggior parte degli eventi avversi è stata di grado lieve-moderato e non ha portato all'interruzione del trattamento. Tra gli effetti collaterali, che si sono manifestati con maggiore frequenza nelle prime due settimane di trattamento, si segnalano nausea, diarrea e cefalea, che si sono risolti già entro la quarta settimana di trattamento, e URTI (*upper respiratory tract infection*). L'incidenza di questi sintomi non è aumentata nel corso del trattamento e con la prolungata esposizione ad esso. Non vi è stato un aumento di rischio di gravi infezioni opportunistiche o di riattivazione di tubercolosi, né di neoplasie o gravi eventi avversi cardiaci. In alcuni casi vi è stata perdita di peso, per lo più non clinicamente rilevante, ma che necessita di essere monitorata nei pazienti trattati con apremilast; si è verificata anche depressione con un'incidenza molto bassa, che infatti non implica necessità di monitoraggio dei pazienti in terapia. apremilast sembra essere generalmente ben tollerato anche nel

lungo termine (tra 52 e 104 settimane, e tra 104 e 182 settimane), sia nei pazienti con Pso [27], sia nei pazienti con PsA [10, 18].

*b. Il rispetto dell'autonomia e delle scelte responsabili del paziente.*

Per poter iniziare un trattamento terapeutico, il medico deve informare il paziente e - una volta valutatene comprensione e capacità decisionale - chiedere il consenso nel pieno rispetto della sua autonomia. Un'autonomia, che va intesa non come libertà da qualsiasi restrizione, quanto piuttosto come integrazione tra scelta libera e responsabilità morale [4]. Il paziente sceglie, quindi, avendo chiarezza sia sull'obiettivo (vita; salute) sia sulle conseguenze della scelta stessa.

Affinché una scelta sia libera e responsabile, il paziente deve ricevere informazioni specifiche e chiare e ogni elemento che può essere di ostacolo all'esercizio della sua autonomia deve essere rimosso [31]. Egli dovrà essere informato su: 1. i possibili benefici della terapia; 2. i rischi potenziali e le complicanze della terapia; 3. le terapie alternative disponibili; 4. gli eventuali vantaggi della terapia proposta rispetto alle terapie alternative; 5. la corretta modalità di somministrazione del farmaco. Tutte le informazioni relative ai benefici attesi (efficacia, confort del trattamento, miglioramento della qualità di vita) e i rischi potenziali (correlati alla terapia e alla patologia in sé) dovrebbero essere spiegati al paziente, contestualizzandoli nel suo specifico caso.

La rilevazione del consenso informato risolve, però, solo parzialmente le problematiche correlate all'adesione ad un trattamento. Infatti, la possibilità di ottenere un risultato terapeutico positivo non dipende solo dalla composizione chimica del trattamento, dalle modalità di somministrazione e dalla sua efficacia/sicurezza, ma anche dal fatto che il paziente abbia compreso in modo adeguato i rischi conseguenti ad una assunzione non corretta. Per questa ragione, la comunicazione tra medico e paziente non dovrebbe limitarsi ad un mero trasferimento di informazioni, ma essere - piuttosto - considerata un'opportunità per educare il paziente ad essere responsabile nella gestione della sua condizione clinica. Quanto detto, va tenuto presente nell'organizzazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il paziente con Pso e/o PsA.

*c. Qualità della vita.*

La Pso e la PsA rappresentano patologie

croniche potenzialmente invalidanti dal punto di vista sia fisico sia psicologico e necessitano di una gestione integrata che possa orientare il paziente verso il percorso di cura più adeguato.

Un ruolo importante per il raggiungimento dell'esito positivo di un trattamento è dato dalla possibilità di ridurre il carico della terapia (ad esempio, invasività della via di somministrazione) e di eventuali test richiesti prima o durante la sua somministrazione. Nel caso di farmaci di DMARDs orali sono necessari esami ematochimici periodici per monitorare la comparsa di eventuali alterazioni legate all'assunzione del farmaco. Ad esempio: aumento degli enzimi epatici e anemia per metotrexato; alterazioni della funzionalità renale, degli elettroliti e della glicemia in corso di trattamento con ciclosporina. Nel caso di terapia con farmaci biologici, il paziente deve essere sottoposto ad accertamenti laboratoristici e strumentali, finalizzati a ridurre il rischio di sviluppare o di presentare una recidiva di malattie infettive (infezione da HBV; TBC; infezioni fungine come l'istoplasmosi e la coccidiomicosi) [15]. E', inoltre, necessario, il costante monitoraggio di alcuni parametri di laboratorio.

La possibilità di disporre di un trattamento per via orale come apremilast con dati a supporto di:

- efficacia anche in aree difficili da trattare (cuoio capelluto, unghie, superfici palmo-plantari) nella psoriasi e su manifestazioni tipiche della malattia (entesiti, dattiliti) nella PsA;
- buon profilo di sicurezza e tollerabilità;
- non necessità di monitoraggio dei parametri ematochimici di laboratorio durante la somministrazione né di screening pre-trattamento per la tubercolosi;

potrà senz'altro migliorare l'aderenza al trattamento e, quindi, la qualità di vita dei pazienti grazie alla riduzione della sintomatologia algica e pruriginosa e al miglioramento della funzionalità fisica (in caso di PsA). Infatti, come si evince da tre studi, le cause di insoddisfazione di pazienti affetti da Pso o da PsA e dei loro medici, con conseguente abbandono dei trattamenti, erano soprattutto legate alla necessità di dover ricorrere a terapie iniettabili e a problemi di sicurezza e tollerabilità delle terapie disponibili [119,43].

D'altra parte, effetti positivi di apremilast sulla HRQOL e sulla riduzione del dolore dei pazienti con PsA sono stati messi in evidenza già a partire da RCT di fase II [42].

*d. La ricerca del bene comune: una questione di giustizia.*

Le limitate risorse economiche per la salute rendono necessario individuare i criteri in base ai quali razionalizzarle e prendere le decisioni allocative. Da un punto di vista etico, i suddetti criteri sono fortemente condizionati dall'orientamento di riferimento. Nell'etica *person-centered*, il punto di riferimento è l'essere umano nella sua realtà concreta e l'obiettivo della giustizia è offrire la possibilità di sviluppare il massimo potenziale reso possibile dalla situazione di partenza. In tal modo, il paziente diviene l'unità di misura nella prassi clinica, la protezione della salute e della vita il valore fondamentale, la giustizia lo strumento di tutela di questo valore [31]. Da quanto detto, ne consegue che: a. la valutazione costi/benefici deve essere sempre subordinato alla valutazione rischi/benefici deve precedere quella del rapporto; b. la voce "costi" deve comprendere sia i costi economici della patologia [costi diretti (ospedalizzazione, procedura diagnostica, trattamenti terapeutici, riabilitazione, etc); costi indiretti (perdita di giorni di lavoro per i pazienti e per i caregiver)], sia i costi intangibili (dolore e sofferenza, generati dalla condizione di malattia), che già di per sé potrebbero giustificare il ricorso alla tecnologia in esame.

Nel capitolo del Report dedicato alla valutazione economica, apremilast risulta costo/efficace come trattamento nei pazienti con psoriasi cronica a placche da moderata a grave in presenza di controindicazioni o intolleranze alle terapie sistemiche disponibili, e costo efficace per i pazienti con PsA, in presenza di risposta inadeguata o intolleranza ad una precedente terapia con DMARD. L'analisi di budget impact mette, inoltre, in evidenza che l'introduzione di apremilast nel trattamento dei pazienti con Pso e PsA eleggibili porterebbe ad

un potenziale risparmio nella prospettiva del SSN rispettivamente pari a €16,4 milioni e di €11,7 milioni nell'arco di tre anni.

## CONSIDERAZIONI CONCLUSIVE

I dati, riportati nel Report e brevemente riassunti in questo capitolo, mettono in evidenza che il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di apremilast depongono a favore della sua offerta ad ogni paziente con psoriasi e/o PsA, che risponda ai criteri di inclusione utilizzati negli RCT. Il suo uso può essere considerato, quindi, eticamente giustificato in questi casi. Sono da tenere, però, presenti alcuni aspetti, che potrebbero essere oggetto di ulteriori studi clinici al fine di evidenziare ancor di più le potenzialità di apremilast.

Innanzitutto, accanto ad RCT randomizzati vs placebo - come anche da indicazioni delle agenzie regolatorie del farmaco - si consigliano studi vs comparatore attivo. Come per tutti gli altri farmaci commercializzati, vanno poi previsti studi di fase IV (post-marketing) per valutare la sicurezza di apremilast su una popolazione che può presentare caratteristiche diverse da quella selezionata in base ai criteri di inclusione/esclusione per i trial clinici. Va, infine, sottolineato che i risultati degli RCT già conclusi non possono essere generalizzati a quelle forme cliniche di malattia anche con presenza di comorbidità, che sono state escluse a priori dagli studi clinici e che richiederebbero di essere valutate.

Un farmaco innovativo, con un buon profilo di efficacia/sicurezza e tollerabilità e - in base alla valutazione economica - costo/efficace deve essere, poi, offerto su tutto il territorio di una nazione, in questo caso l'Italia, cercando di assicurare possibilità eque ed omogenee di trattamento in tutte le aree del Paese.

## Bibliografia

- [1] Armstrong AW, Robertson AD, Wu J et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003-2011. *JAMA Dermatol* 2013; 149:1180-1185.
- [2] Benham H, Norris P, Goodall J et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res*

- Ther 2013; 15:R136.
- [3] Boniface K, Guignouard E, Pedretti N et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. *Clin Exp Immunol* 2007; 150:407-415.
- [4] Buchanan DR. Autonomy, Paternalism, and Justice: Ethical Priorities in Public Health. *Am J Public Health* 2008; 98: 15-2..
- [5] Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. *Ann Rheum Dis* 2015;0:1-12 doi:10.1136/annrheumdis-2015-208337].
- [6] Coimbra S, Figueiredo A, Castro E et al. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol* 2012; 51:389-395.
- [7] De Angelis R, Salaffi F, Grassi W, on behalf of the MArche Pain Prevalence INvestigation Group (MAPPING) study Prevalence of spondyloarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:14-21.
- [8] Deeks ED. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis, *Drugs* 2015; 75:1393-1403.
- [9] Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, Schäfer G; EUROPSO Patient Survey Group. European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol*. 2006 Oct;155(4):729-736.
- [10] Edwards C, Blanco F, Crowley J, et al. Disease activity and safety during long-term (104-week) treatment with Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: results from a phase III, randomized, controlled trial and open-label extension (PALACE 3) [abstract no. THU0416]. In: 16th Annual EULAR Congress; 2015.
- [11] Gan EY, Chong WS, Tey HL. Therapeutic strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: focus on new agents. *BioDrugs*. 2013;27(4):359-373.
- [12] Gisondi P, Girolomoni G, Sampogna F, Tabolli S, Abeni D. Prevalence of psoriatic arthritis and joint complaints in a large population of Italian patients hospitalized for psoriasis all'8% circa. *Eur J Dermatol*. 2005 Jul-Aug;15(4):279-283.
- [13] Gladman D., Kavanaugh A., Adebajo A., et al. Apremilast, an Oral Phosphodiesterase 4 Inhibitor, is Associated with Long-Term (104-Week) Improvements in Enthesitis and Dactylitis in Patients with Psoriatic Arthritis: Pooled Results from Three Phase 3, Randomized, Controlled Trials. OP0169 Presented at: 2015 Congress of the European League Against Rheumatism; June 10 -13, 2015; Rome, Italy.
- [14] Gottlieb AB, Strober B, Krueger JG, et al. An open-label, single-arm pilot study in patients with severe plaque-type psoriasis treated with an oral anti-inflammatory agent, Apremilast. *Curr Med Res Opin*. 2008 May;24(5): 1529-1538.
- [15] Goyal A, Goyal K, Merola JF. Screening and Vaccinations in Patients Requiring Systemic Immunosuppression: An Update for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2015 Jun;16(3):179-195.
- [16] Gruppo di lavoro multidisciplinare in reumatologia e dermatologia - Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico dell'artrite psoriasica nell'adulto, con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n. 7, Aggiornamento Gennaio 2016. Assessorato alla Sanità e alle Politiche Sociali e per l'Integrazione Regione Emilia Romagna.
- [17] Kavanaugh A, Adebajo A, Gladman D, et al. Long-term (104-week) efficacy and safety profile of Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with psoriatic arthritis: results from a phase III, randomized, controlled trial and open label extension (PALACE 1) [abstract no. THU0420]. In: 16th Annual EULAR Congress; 2015.
- [18] Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ et al. Treatment of psoriatic arthritis in a phase 3 randomized, placebo-controlled trial with Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:1020-1026.
- [19] Lebwohl MG, Bachelez H., Barker J, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *Am Acad Dermatol* 2014; may: 871-881.
- [20] Mease PJ. Apremilast: a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of psoriatic arthritis. *Rheumatol Ther*. 2014; 1(1):1-20; Matucci A, Petroni G, Nencini F, et al. Anti-drug antibodies and clinical implications. *Clin Dermatol*. 2013;1(2):77-80.
- [21] National Institute for Health and Clinical Excellence. Psoriasis: the assessment and management of psoriasis. 2012. etanercept,
- [22] <https://www.nice.org.uk/guidance/cg153>. Accesso: 26 giugno 2015.
- [23] Novartis Europharm Limited. Cosentyx for injection: EU summary of product characteristics. 2015. <http://www.ema.europa.eu>. Accessed 8 July 2015;
- [24] Novartis. Cosentyx™ (secukinumab) injection, for subcutaneous use: US prescribing information. 2015. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>. Accessed 8 July 2015.
- [25] Papoutsaki M, Costanzo A. Treatment of psoriasis and

- psoriatic arthritis. *BioDrugs*. 2013;27(Suppl 1):3-12.
- [26] Papp KA, Reich K, Sobell J, et al. Two-year safety of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase 3, randomized, controlled trial (ESTEEM 1) [abstract no. 1055]. *J Am Acad Derm*. 2015;72(5 Suppl 1):AB256.
- [27] Papp K, Reich K, Leonardi C, et al. apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe psoriasis: results from the randomized treatment withdrawal phase of a phase 3, randomized, controlled trial (ESTEEM 1). [Poster 8359]. Presented at the 72nd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; March 21-25, 2014.
- [28] Papoutsaki M, Costanzo A. Treatment of psoriasis and psoriatic arthritis. *BioDrugs*. 2013; 27(Suppl 1):3-12.
- [29] Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013; 133:377- 385.
- [30] Paul C, Cather J, Gooderham M, 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 Sep 10 [Epub ahead of print].
- [31] Pellegrino ED. Rationing health care: inherent conflicts within the concept of justice. In: Bondeson WD, Jones JW, Eds. *The ethical ethics of managed care: professional integrity and patient rights*. Dordrecht: Kluwer Academy Publishers, 2002, pp 1-18.
- [32] Pellegrino ED, Thomasma DC. *For the patient's good*. Oxford University Press, New York 1988
- [33] Pessina A. *Bioetica. L'uomo sperimentale*, Milano: Bruno Mondadori, 1999]
- [34] Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(Suppl 2): 3-11.
- [35] Saarni SI, Hofmann B, Lampe K. Ethical analysis to improve decision-making on health technologies. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86:617-623.
- [36] Saarni SI, Braunack-Mayer A, Hofmann B, et al., Different methods for ethical analysis in health technology assessment: an empirical study. *Int J Technol Assess Health Care* 2011; 27 (4):305-312
- [37] Sandman L, Heintz E. Assessment vs. appraisal of ethical aspects of health technology assessment: can the distinction be upheld? *GMS Health Technology Assessment* 2014; 10: 1-9.
- [38] Schafer PH, Parton A, Gandhi AK et al. apremilast, a cAMP phosphodiesterase-4 inhibitor, demonstrates anti-inflammatory activity in vitro and in a model of psoriasis. *Br J Pharmacol* 2010; 159:842-855.
- [39] Schafer P. apremilast mechanism of action and application to psoriasis and psoriatic arthritis. *Biochem Pharmacol* 2012; 83:1583-1590.
- [40] Serezani CH, Ballinger MN, Aronoff DM, et al. Cyclic AMP: master regulator of innate immune cell function. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008 Aug;39(2):127-132.
- [41] Sgreccia E. Human person and personalism, *Cuad Bioet*. 2013; 24(80):115-123].
- [42] Strand V, Schett G, Hu C, Stevens RM. Patient-reported Health-related Quality of Life with apremilast for psoriatic arthritis: a phase II, randomized, controlled study. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7): 1158-1165.
- [43] van de Kerkhof PCM, Reich K, Kavanaugh A et al. Physician perspectives in the management of psoriasis and psoriatic arthritis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; [Epub ahead of print].
- [44] Velasco Garrido M, Gerhardus A, Rottingen JA, Busse R. Developing health technology assessment to address health care system needs. *Health Policy* 2010;94:196-202.
- [45] Vena GA, Altomare G, Ayala F 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 Sep-Oct;20(5): 593-598.
- [46] Wells A, Adebajo AO, Aelion JA, et al. apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, is associated with long-term (52-week) improvement in the signs and symptoms of psoriatic arthritis in DMARD-naive patients: results from a phase 3, randomized, controlled trial. [abstract no. 1543]. *Arthritis Rheumatol*. 2014; 66 Supp.(10):S680.



# La prospettiva del paziente nella gestione della psoriasi e dell'artrite psoriasica: risultati di una survey

*Flavia Kheiraoui, Carlo Favaretti, Accademia dei Pazienti Onlus - EUPATI, ADIPSO, ANMAR, APMAR*

La survey multinazionale "Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis" (MAPP), realizzata tra Giugno e Agosto 2012, è un'indagine multinazionale su larga scala realizzata in America (Stati Uniti e Canada) e in Europa (Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito) con l'obiettivo di comprendere le modalità con cui la Psoriasi (Pso) e l'artrite psoriasica (PsA) condizionano le vite dei pazienti in termini di diagnosi e quantificare l'impatto di manifestazioni cliniche, qualità di vita e bisogni insoddisfatti relativi al trattamento, sia dal punto di vista dei pazienti che da quello dei medici [1].

L'indagine ha inoltre cercato di valutare nei pazienti la percezione e il grado di soddisfazione per le terapie attuali, comprese le preoccupazioni legate a sicurezza e tollerabilità, nonché il desiderio della disponibilità di nuove terapie.

La survey MAPP è stata realizzata su una popolazione di 3.426 pazienti e 781 medici e condotta, con metodologia già consolidata e usata per le patologie croniche, telefonicamente rivolgendosi a una popolazione adulta.

Dei 3.426 pazienti intervistati, il 79% ha indicato di avere una diagnosi corrente di Pso e il 21% di PsA con o senza psoriasi. L'età media del campione è stata di 54,8 anni e la maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (59%) e in sovrappeso od obesi (64%).

Nei pazienti affetti da Pso, è stato riportato un ritardo medio di circa 2 anni tra l'inizio di manifestazioni/sintomi della malattia e la diagnosi vera e propria, mentre nei pazienti con artrite psoriasica sono trascorsi in media 5 anni tra l'insorgenza delle manifestazioni/sintomi e la diagnosi. Il 27% degli intervistati presentavano contemporaneamente diagnosi di Pso e di PsA. Relativamente alla sintomatologia, il sintomo più comunemente riportato per

entrambi i pazienti è stato il prurito, mentre il 45% dei pazienti con artrite psoriasica ha riferito anche dolore associato alle manifestazioni cutanee confrontato con il 21% dei pazienti psoriasici.

In questi ultimi le manifestazioni più comunemente riscontrate si riferivano a cuoio capelluto (48%), gomiti (46%), ginocchia (31%) e schiena (24%), a seguire volto (15%), palmi (12%), unghie (11%), piedi (11%) e genitali (7%) causando un peggioramento del benessere fisico, emotivo e psico-sociale. Il dolore alle articolazioni è stato segnalato dal 89% dei pazienti con PsA e nel 44% dei pazienti con Pso.

L'indagine ha incluso valutazioni per la qualità di vita QOL (attraverso l'utilizzo di indici validati quali DLQI e HAQ-8) e una valutazione dei fattori qualitativi relativi al trattamento per indagare le motivazioni che accrescono la complessità della malattia e del trattamento correlato.

I pazienti hanno riportato un tasso elevato di sintomatologia corrente e i risultati dell'analisi hanno confermato un impatto delle patologie sulla qualità della vita, come valutato dai due indici DLQI e HAQ-8, riferendo come la concomitante presenza di sintomi articolari determini un effetto sostanziale sulla gravità percepita della malattia.

Per quanto riguarda gli aspetti legati al trattamento, la survey ha segnalato come molti pazienti fossero sottotrattati o non trattati in modo sistematico: al momento dell'intervista solo il 10% di tutti i pazienti intervistati ricevevano una terapia tradizionale orale e il 6% ricevevano farmaci biologici (la fototerapia è stata esclusa dall'indagine), tuttavia va segnalato che la survey non ha affrontato in maniera specifica i costi associati al trattamento, che potrebbero comunque determinare un impatto

sull'utilizzo e sull'aderenza dei farmaci stessi.

Il grado di soddisfazione dei pazienti, con terapia tradizionale e i biologici, ha mostrato alcune differenze, ma nel complesso si sono mostrati tassi di sospensione sia con le terapie tradizionali che con quella biologiche. Tra le principali ragioni di interruzione terapeutica, sono state citate principalmente la sicurezza e la tollerabilità o la mancanza o la perdita di efficacia.

Circa la metà dei pazienti considerava le attuali terapie complesse e la maggior parte di essi riconosceva la necessità di nuove opzioni terapeutiche. I farmaci tradizionali sono stati principalmente percepiti negativamente a causa degli eventi avversi, della necessità di un monitoraggio e di disagi di vario genere, mentre i farmaci biologici sono stati indicati come svantaggiosi soprattutto in relazione alle modalità di somministrazione. L'8,2% dei pazienti intervistati ha infatti menzionato la paura degli aghi come motivo per non aver iniziato una terapia con farmaci biologici.

Soltanto il 25% dei pazienti che hanno ricevuto terapie tradizionali orali sono stati soddisfatti del trattamento e la metà ha espresso preoccupazione in merito ai rischi associati a un trattamento a lungo termine.

Infine, solamente il 45% dei pazienti intervistati che avevano utilizzato i farmaci biologici si è dichiarato soddisfatto. Inoltre il 53% dei pazienti ha espresso preoccupazione per i rischi legati all'utilizzo dei farmaci biologici a lungo termine.

Complessivamente l'85% dei pazienti intervistati ha riconosciuto una necessità di nuove terapie.

La survey MAPP è stata sottoposta ad alcune delle Associazioni pazienti delle patologie in oggetto al fine di avere una loro valutazione sui temi toccati all'interno di questo studio pubblicato.

Nello specifico sono state contattate: Accademia dei Pazienti Onlus - EUPATI, ADIPSO, ANMAR e APMAR.

I principali commenti hanno riportato grande interesse per gli aspetti trattati, utili a fornire suggerimenti per future indagini.

Il rapporto tra il paziente e lo specialista è stato ritenuto essere un elemento centrale per una corretta gestione della Pso e della PsA.

A tal proposito Silvia Tonolo di Anmar, sottolinea come la comunicazione tra le parti diventa fondamentale per diverse ragioni, a partire dalla scelta terapeutica e

dalla condivisione della patologia, fattori che potrebbero contribuire ad una migliore aderenza alla terapia, evitando così la sospensione della stessa.

Come ribadito da Antonella Celano di Apmar, si rende necessario ricevere una vera e propria "narrazione" della patologia e della scelta terapeutica, da effettuarsi in maniera efficace, utile e condivisa al fine di costruire un'alleanza terapeutica, consentendo così al paziente di avere accesso alle diverse opzioni terapeutiche attualmente disponibili. Le opzioni terapeutiche future saranno maggiormente efficaci e convenienti se condivise in ottica di collaborazione sulla base di un'agenda che poggi sull'analisi dei bisogni e delle esperienze degli utilizzatori finali.

Sempre in termini di comunicazione tra paziente e specialista, Mara Maccarone di Adipso ha ravvisato come i pazienti debbano rivolgersi al loro dermatologo di riferimento, condividendo con loro la patologia a pieno, con l'obiettivo di curarsi in maniera sempre più efficace.

Tra gli altri aspetti emersi dall'indagine, Antonella Celano di Apmar ha rilevato come il tempo trascorso tra l'insorgenza dei primi sintomi e la diagnosi riportata sia notevole, con differenze tra le due patologie (Pso due anni, PsA cinque anni). Pertanto, al fine di ricevere una rapida diagnosi si deve prestare attenzione alla dimensione sistemica dell'artrite psoriasica, considerando quindi altri sintomi oltre alle manifestazioni cutanee.

Una rapida diagnosi può infatti contribuire al miglioramento della qualità della vita del paziente, evitando una percezione negativa nei confronti del sistema di cure ed evitando la "fuga" verso terapie complementari.

In merito a ulteriori indagini, Antonella Celano di Apmar suggerisce che vengano fatti approfondimenti che correlino le tempistiche legate alla diagnosi, l'interruzione spontanea e/o la scarsa adesione alla terapia. Inoltre suggerisce anche l'opportunità di comprendere quale sia per la persona affetta dalla patologia il sintomo "peggiore" che più impatta sulla qualità di vita, sul quotidiano e sulle dimensioni qualitative dei bisogni insoddisfatti percepiti e riferiti dai pazienti sia per i farmaci tradizionali sia per i farmaci biologici (problemi di efficacia, efficacia attesa o di effetti collaterali). Inoltre sarebbe interessante approfondire se i riferiti rischi delle terapie a lungo termine siano stati espressi allo stesso modo tra persone affette da

Pso e persone affette da PsA e se sia stato preso in esame il momento dello switch tra farmaci tradizionali e farmaci biologici.

Paola Kruger di Accademia dei Pazienti Onlus - Eupati Italia ha sottolineato come si debba migliorare il più possibile la compliance dei pazienti, per evitare che la non aderenza alle terapie apporti un danno per il paziente stesso e per il SSN dal punto di vista economico. Inoltre, trattandosi di una indagine realizzata nel 2012, ha suggerito come sarebbe importante ripetere

la stessa metodologia d'indagine al fine di far valutare agli intervistati anche le nuove scelte terapeutiche attualmente disponibili per capire se le esigenze riferite siano ancora così attuali.

Oltre alla vicinanza con lo specialista, sarebbe utile una sempre maggiore collaborazione e condivisione delle informazioni tra pazienti, magari organizzando dei gruppi di sostegno tra pazienti che seguono la stessa terapia, al fine di ottenere un miglioramento continuo in termini di aderenza terapeutica.

---

### Bibliografia

- [1] Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey,

disponibile on-line : J Am Acad Dermatol. 2014 May;70(5):871-81



# Elementi chiave per il processo decisionale

Carlo Favaretti, Flavia Kheiraoui

- La psoriasi (Pso) è una malattia infiammatoria della cute a genesi multifattoriale, derivante dall'interazione di fattori genetici e ambientali. La patologia, a decorso cronico-recidivante è altamente variabile per morfologia, distribuzione, gravità e tipo di manifestazioni ed è caratterizzata clinicamente da lesioni eritemato-squamose spesso associate a prurito intenso e dolore, che sono spesso causa di un deterioramento del benessere fisico, emotivo e psico-sociale dei pazienti influenzando in modo considerevole sulla qualità della vita di questi pazienti.
- Esistono diverse forme cliniche che spesso si sovrappongono. Le più comuni sono: cronica a placche, guttata, pustolosa generalizzata, pustolosa palmo-plantare ed eritrodermica. Alcune manifestazioni della malattia sono considerate particolarmente "difficili da trattare", quali il coinvolgimento delle unghie, del cuoio capelluto e delle superfici palmoplantari.
- In Italia su un campione di 400 soggetti l'indagine ha riferito una prevalenza dell'1,81% nella popolazione generale e del 4,3% tra i familiari dei pazienti affetti. La prevalenza inoltre, come riportato in alcuni studi, presenta una notevole variabilità regionale, oscillando dallo 0,8% della Sardegna al 4,5% di Abruzzo, Lazio e Molise. In riferimento all'incidenza uno studio realizzato dai medici di medicina generale di Healthsearch ha analizzato i casi di nuova diagnosi di malattia dal 2001 al 2005 mostrando nell'intervallo di tempo considerato, un decremento dell'incidenza, passando da 3,21/1.000 del 2001 a 2,30/1.000 del 2005.
- Dei pazienti con Pso, fino al 20-30% sviluppa artrite psoriasica (PsA), un'artrite infiammatoria cronica, solitamente negativa per il fattore reumatoide, che coinvolge il tessuto sinoviale, le inserzioni tendinee e legamentose e la cute. Le articolazioni colpite presentano dolore, gonfiore e limitazione funzionale. La malattia si può presentare in modo molto eterogeneo e può interessare le articolazioni periferiche (grandi e piccole articolazioni), le entesiti e dattiliti, le articolazioni sacroiliache e il rachide, la gravità delle manifestazioni può essere variabile, passando da forme moderate a forme gravi. La prevalenza in Italia è stimata allo 0,42% nella popolazione generale adulta, mentre nei pazienti con Pso, risulta compresa tra 7,7% e 8,02%. La diagnosi di PsA è una prettamente clinica, in quanto non esistono test patognomonici sierologici o di imaging o di altro genere; nel corso degli anni, pertanto, sono stati proposti diversi criteri classificativi.
- Le principali Linee Guida nazionali ed internazionali per la psoriasi raccomandano oltre a trattamenti locali [terapie topiche, fototerapia (UVB, PUVA)], trattamenti sistemici tra cui retinoidi, metotrexato, ciclosporina, acitretina, agenti biologici (anti-TNF- $\alpha$ , anti-IL-12/IL-23, anti-IL-17) e piccole molecole (PDE4) mentre in PsA, le principali Linee Guida internazionali raccomandano il trattamento con anti-infiammatori non steroidei (FANS), corticosteroidi e DMARDs (Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs) tradizionali, farmaci biologici e piccole molecole (PDE4).
- I farmaci biologici nel corso degli anni hanno dimostrato una comprovata efficacia. Tuttavia, alla luce degli effetti collaterali e dei rischi associati, è

necessario che l'impiego nella pratica clinica sia preceduto da uno screening per valutarne la possibilità d'uso, nonché un attento e periodico monitoraggio in relazione alla possibile insorgenza di infezioni, compresa la tubercolosi, di altre malattie autoimmuni, di tumori (linfomi) e di malattie neurologiche demielinizzanti. Da un'analisi retrospettiva su database amministrativi dei pazienti affetti da Pso e PsA, si ipotizza che il consumo delle risorse sanitarie inerenti allo screening sia concentrato nel trimestre antecedente l'inizio del trattamento biologico. Tuttavia tale consumo potrebbe essere stato in parte motivato dalla necessità di una valutazione globale del paziente affetto da forme gravi di Pso/PsA. Apremilast (Otezla) è un inibitore selettivo della PDE4, fosfodiesterasi adenosina ciclica monofosfato (cAMP)-specifico altamente espressa dalle cellule coinvolte nella regolazione della risposta immunitaria a somministrazione orale. E' 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) e, da solo o in associazione a farmaci antireumatici modificanti la malattia, nel trattamento della artrite psoriasica attiva in pazienti adulti che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD.

- Per quanto riguarda l'opinione dei pazienti sull'efficacia delle diverse terapie, dati recenti sono stati raccolti nella survey population-based - Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (MAPP) - condotta in Nord America ed Europa su un campione di 3.246 pazienti e 781 medici. Dalla survey, condotta con interviste telefoniche a pazienti, è emerso come complessivamente l'85% dei pazienti intervistati abbia riconosciuto la necessità di avere accesso a nuove terapie.
- Nell'ampio programma di sviluppo clinico, apremilast ha dimostrato nella psoriasi a placche efficacia sulle manifestazioni cutanee, anche in aree difficili da trattare (cuoio capelluto, unghie, superfici palmo-plantari) e sul prurito. In PsA, ha dimostrato di essere efficace su articolazioni e anche su manifestazioni tipiche della malattia (entesiti, dattiliti). Il buon profilo di sicurezza e tollerabilità mostrato, fa sì che non vi sia necessità di monitoraggio dei parametri ematochimici durante la somministrazione e di screening pre-trattamento.
- Apremilast potrebbe dunque rappresentare un'efficace alternativa terapeutica ai farmaci biologici attualmente disponibili. Inoltre la valutazione organizzativa ha evidenziato come potrebbe rappresentare un trattamento in grado di ridurre il carico assistenziale attraverso la riduzione degli accessi ospedalieri e di impattare positivamente sulla qualità della vita dei pazienti semplificando la gestione di queste patologie che risulta attualmente caratterizzata da notevoli criticità.
- In questo Report la valutazione economica è stata realizzata per entrambe le patologie attraverso un'analisi di costo efficacia e di impatto sul budget nella prospettiva del SSN, confrontando per la psoriasi apremilast con i biologici attualmente disponibili Enbrel, Humira e Stelara in un orizzonte temporale di 5 anni e i costi inseriti sono stati quelli di trattamento, le visite specialistiche e gli esami di screening e monitoraggio e i costi amministrativi. La sequenza di trattamento con apremilast come prima opzione in alternativa ai biologici è risultata dominante nei confronti della sequenza di trattamenti con l'utilizzo esclusivo di biologici, determinando una riduzione dei costi di € 1.169 e un leggero aumento 0,01 per QALY. Sono state inoltre condotte delle analisi di sensibilità al fine di testare la robustezza del modello. Per la PsA, utilizzando un modello speculare a quello utilizzato per la psoriasi, apremilast è stato confrontato con Humira, Enbrel e Remicade in un orizzonte temporale

di 40 anni considerando i costi di trattamento, le visite specialistiche e gli esami di screening e monitoraggio e i costi amministrativi. La sequenza di trattamento con apremilast come prima opzione in alternativa ai biologici è risultata costo efficace con un costo per QALY pari a € 32.263: i costi sono aumentati di € 13.511 e i QALY sono aumentati di 0,42.

- Per quanto riguarda l'impatto sul budget, secondo le indicazioni approvate dall'EMA, l'introduzione di apremilast nel trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave, porterebbe ad un potenziale risparmio per il SSN di € 16,3 milioni nell'arco di tre anni, dovuto alla riduzione dei costi di terapia per il minor utilizzo di farmaci biologici (87,57% del totale) ma anche in parte ad una riduzione delle ospedalizzazioni propedeutiche al trattamento con i biologici stessi (7,63%), così come riportato dall'analisi di real-world inserita nel Report. Anche nel caso della PsA l'analisi mostra un risparmio di €11,75 milioni su tre anni, dovuto alla riduzione dei costi di terapia (75,88% del totale) e delle ospedalizzazioni propedeutiche al trattamento con i biologici (19,31%)
- Dal punto di vista della valutazione etica, i dati presentati nel Report mostrano che il profilo di efficacia, sicurezza e tollerabilità di apremilast depongono a favore della sua offerta ai pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave, 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); ed ai pazienti adulti affetti da artrite psoriasica attiva che hanno avuto una risposta inadeguata o sono risultati intolleranti a una precedente terapia con DMARD. In considerazione dei risultati della valutazione economica, il farmaco dovrebbe offerto su tutto il territorio nazionale cercando di assicurare possibilità eque ed omogenee di trattamento. Come per tutti gli altri farmaci commercializzati andrebbero previsti studi di fase IV (post-marketing).

- Considerando tutte le dimensioni del HTA nelle quali il farmaco è stato valutato (aspetti clinici, organizzativi, economici ed etici), apremilast viene raccomandato secondo le indicazioni approvate dall'EMA per l'utilizzo nei pazienti adulti affetti da psoriasi a placche da moderata a grave e da artrite psoriasica attiva. All'interno dell'attuale armamentario terapeutico a disposizione degli specialisti, pazienti e SSN, apremilast permette oggi quindi di avere a disposizione una nuova valida alternativa terapeutica orale, in virtù del suo innovativo meccanismo d'azione e di una comprovata profilo di efficacia e sicurezza. Inoltre apremilast rappresenta un trattamento potenzialmente in grado di ridurre i costi evitabili legati al carico assistenziale di queste patologie, contribuendo alla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale.

