
ANALISI DELLE TRAIETTORIE TERAPEUTICHE DEI FARMACI BIOLOGICI NELLA PSORIASI MODERATA-SEVERA COME INDICATORI DELL'EFFICACIA CLINICA

Angela Boccia, Valentina Giunchi, Luca Girau, Carlotta Lunghi, Elisabetta Poluzzi – Dipartimento di Scienze mediche e chirurgiche, Università di Bologna
Michelangelo La Placa, Federico Bardazzi – Unità di Dermatologia del Policlinico di Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

DOMANDA

Quali sono i principali pattern di terapia nel trattamento della psoriasi moderata-severa e come possono fornire indicazioni utili riguardo al profilo beneficio-rischio dei diversi farmaci biologici?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della cute che si manifesta attraverso la crescita anomala dell'epidermide. Colpisce fino al 3% della popolazione italiana e può manifestarsi in qualsiasi periodo della vita con la stessa incidenza tra uomini e donne [1]. Assume molteplici forme cliniche differenti, con caratteristiche diverse in base all'area del corpo interessata. Il sottotipo più comune è la psoriasi a placche cronica, che consiste in lesioni caratterizzate da placche ben demarcate, eritematose e coperte da scaglie desquamanti bianco-argenteo [2,3]. Quando le lesioni insorgono, sono associate a dolore e sanguinamento, oltre che a provocare un disagio sociale dato dall'estetica delle stesse.

Per la scelta terapeutica viene valutata la gravità della malattia in termini di estensione della patologia, grado di infiammazione, sintomi, sedi coinvolte e impatto sulla qualità della vita. L'insieme di questi parametri di gravità viene inserito in indicatori, tra cui il più diffuso è il *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)¹. Per la psoriasi moderata-severa vengono utilizzate sia terapie topiche e fototerapia (PUVA), che sistemiche. Quest'ultime si distinguono in tradizionali (come ciclosporina, dimetilfumarato e metotrexato) e biologiche appartenenti a diverse classi farmacologiche [4]. Le linee

1 PASI: valuta la gravità delle lesioni psoriasiche e la loro estensione su testa e collo, arti superiori, tronco e arti inferiori. In ognuna di queste regioni la frazione di area superficiale totale colpita è valutata su una scala da 0 a 6 (0, nessuna lesione, fino a 6 per >90% di coinvolgimento). Oltre ad avere come scopo principale la valutazione dell'efficacia dei farmaci impiegati nel trattamento di questa malattia.

guida italiane, in accordo con quelle europee [5,6,7], raccomandano l'utilizzo di un trattamento biologico solo in caso di inefficacia primaria dei farmaci tradizionali, privilegiando un'inibitore del Fattore di necrosi tumorale α (antiTNF- α)², in particolare adalimumab. Gli inibitori delle interleuchine (antiIL-12/23³, antiIL-17⁴ e antiIL-23⁵) sono invece raccomandati in caso di fallimento dei precedenti, o nel caso in cui questi siano controindicati, in particolare in caso di scompenso cardiaco avanzato o tubercolosi latente o pregressa [6].

Tuttavia, i farmaci tradizionali sono caratterizzati da un meccanismo d'azione immunologicamente aspecifico, che può incrementare il rischio di eventi avversi gravi [8]. Al contrario, i farmaci biologici offrono il vantaggio di un meccanismo d'azione selettivo, che si traduce in una maggiore efficacia terapeutica. Questa si manifesta in una riduzione più significativa della gravità della malattia, con un miglioramento del 70% rispetto al 40% ottenuto con le terapie sistemiche tradizionali entro la ventiquattresima settimana di trattamento. Inoltre, l'interruzione del trattamento con i farmaci biologici è più frequentemente legata all'inefficacia secondaria che all'insorgenza di effetti collaterali [9].

L'importanza di tale studio sta nell'ottenere una maggior consapevolezza delle modalità con cui è trattata la psoriasi moderata-severa nella pratica clinica, valutando le traiettorie terapeutiche dei farmaci biologici come un indicatore del profilo rischio-beneficio di queste classi farmacologiche, in termini di principio attivo e di durata [10,11]. Ciò permetterà di adottare regimi terapeutici più conformi alle linee guida, facilitando la durata dell'efficacia delle terapie e la loro gestione da parte di più professionisti medici.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per rispondere alla domanda è stato condotto uno studio osservazionale su una coorte storica di pazienti affetti da psoriasi moderata – severa in trattamento presso l'Ambulatorio Psoriasi severa dell'Unità operativa di Dermatologia del Policlinico di Sant'Orsola IRCCS Azienda ospedaliero-universitaria di Bologna, sottoposti a terapia sistemica con agenti biologici o biosimilari da almeno un anno. I dati sono stati raccolti retrospettivamente da aprile ad agosto 2023. Sono stati inclusi pazienti con

2 Fattore di necrosi tumorale è una proteina coinvolta nella segnalazione cellulare durante l'infiammazione ed in particolare nella fase acuta. È prodotta principalmente dai macrofagi e il ruolo principale del TNF- α è nella regolazione delle cellule del sistema immunitario.

3 È una classe di inibitori che lega la proteina p40, subunità condivisa delle IL-12 e IL-23, citochine umane che stimolano le cellule natural killer (NK).

4 L'interleuchina 17 è prodotta da cellule T helper (Th) e si ritiene che svolga un ruolo chiave nello sviluppo della psoriasi oltre ad eliminare i batteri ed i funghi extracellulari.

5 L'Interleuchina 23, la sua funzione più importante consiste nel mantenimento ed espansione di una popolazione particolare di linfociti T, denominata Th17, responsabile di varie malattie infiammatorie autoimmuni.

un'età superiore o uguale a 18 anni, con ultima visita in ambulatorio non precedente ad aprile 2022 e in terapia attuale nota.

È stata ottenuta una coorte di 400 pazienti, le cui caratteristiche demografiche e cliniche, riportate in **Tabella 1**, sono state indagate attraverso il test Chi-quadro per le variabili categoriche e il test di Wilcoxon-Mann-Whitney per le variabili continue. Si osserva prevalenza del sesso maschile (63%). Il *Body Mass Index* (BMI), calcolato a partire da peso e altezza dei pazienti, è risultato essere maggiore negli uomini (mediana 26,2, intervallo interquartile 24,2 – 29,8) rispetto alle donne (24,9, IQR 21,7 - 29,4). Tuttavia, la prevalenza di obesità è risultata identica nei due sessi (26%), così come non si è evidenziata una differenza significativa nella prevalenza della dislipidemia (p-value >0,9). Al contrario, ipertensione arteriosa (33%) e diabete (14%) sono risultati più diffusi negli uomini. Tutta la popolazione è affetta da psoriasi a placche, le unghie maggiormente coinvolte negli uomini (22% vs 12%), mentre l'area palmo-plantare nelle donne (17% vs 5,5%).

Tabella 1
Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da psoriasi moderata-severa

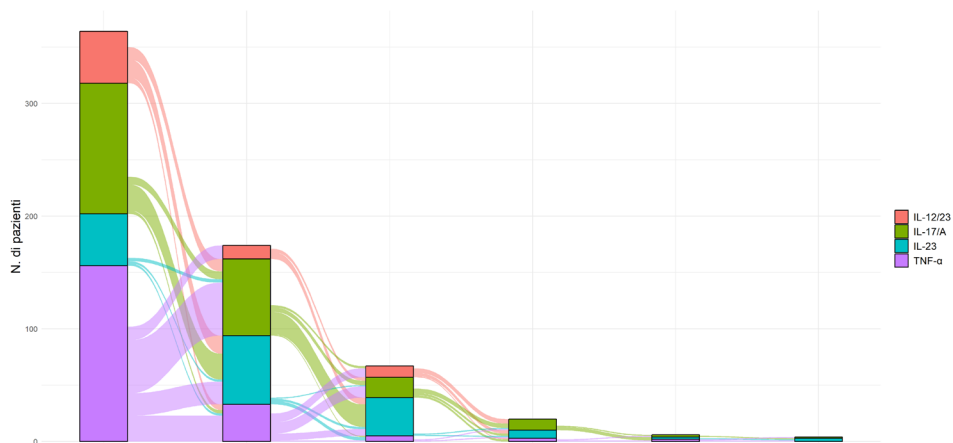
Caratteristiche demografiche e cliniche	F, N = 147	M, N = 253	p-value
Età	57 (42, 65)	55 (43, 64)	0.7
BMI	24.9 (21.7, 29.4)	26.2 (24.2, 29.8)	0.009
NA	10	19	
Abitudine al fumo			0.2
sì	45 (52%)	74 (46%)	
no	31 (36%)	50 (31%)	
ex	11 (13%)	36 (23%)	
NA	60	93	
Familiarità	50 (55%)	81 (55%)	>0.9
NA	56	106	
Anni di diagnosi di psoriasi	20 (11, 31)	22 (13, 32)	0.4
NA	15	51	
Psoriasi delle unghie	17 (12%)	55 (22%)	0.011
Psoriasi palmo-plantare	25 (17%)	14 (5.5%)	<0.001
Artrite psoriasica	50 (34%)	70 (28%)	0.2
Ipertensione	31 (21%)	83 (33%)	0.012
Obesità	35 (26%)	60 (26%)	>0.9
NA	10	19	
Dislipidemia	42 (29%)	72 (28%)	>0.9
Diabete	11 (7.5%)	36 (14%)	0.043

I farmaci più prescritti per il trattamento della psoriasi moderata-severa nella coorte selezionata sono gli agenti tradizionali ciclosporina (22%) e metotrexato (20%), e gli agenti biologici adalimumab (10%) (TNF- α), secukinumab (9%)(IL-17/A), guselkumab (5%) (IL-23) e ustekinumab (5%)(IL-12/23). Il 95% della coorte è stata trattata prima con un farmaco tradizionale e poi con un farmaco biologico. Si

è osservato fino ad un massimo di sei cambi terapeutici (**Figura 1**), di cui dal quarto al sesto sperimentati da meno del 4% della coorte.

Figura 1

I flussi rappresentano i cambi terapeutici dal primo (a sinistra) al sesto trattamento (a destra) - La dimensione dei flussi è direttamente proporzionale al numero di pazienti



Il 53% delle traiettorie terapeutiche è costituita da un singolo farmaco, con una prevalenza degli antiIL-17/A (22%), seguiti dagli antiTNF- α (17%), antiIL-23 (11%) e antiIL-12/23 (4%). Diversamente, il 47% delle traiettorie è composto da due o più farmaci:

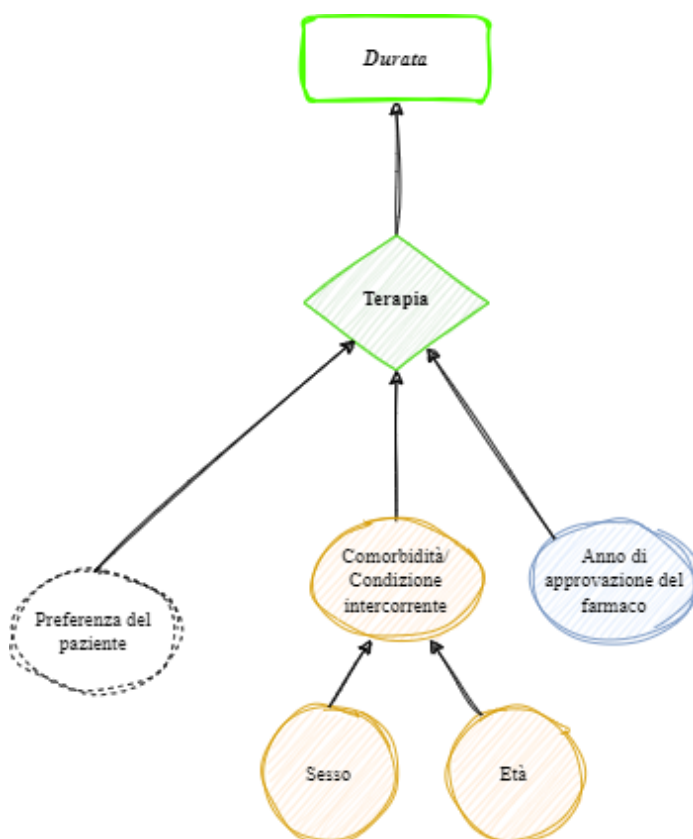
- il 28% sono traiettorie a due terapie di cui:
 - 8% con primo trattamento un inibitore del TNF- α seguito da un inibitore dell'IL-17/A;
 - 6% con un antiTNF- α seguito da un antiIL-23;
 - 5% con un antiIL-17/A seguito da un antiIL-23;
 - 5% con un antiIL-12/23 seguito da un antiIL-23;
- l'11% è costituito da tre terapie, di cui:
 - 4% con un antiTNF- α , seguito da antiIL-17/A come secondo trattamento, seguito da antiIL-23 come terzo trattamento;
 - 2% con antiIL-12/23, seguito da antiIL-17, seguito da antiIL-23;
 - 2% con antiTNF- α , seguito da antiIL-12/23, seguito da antiIL-23;
- Il restante delle sequenze ha una frequenza minore del 2%.

Successivamente, è stata effettuata la valutazione dell'entropia di Shannon, nota anche come indice di entropia, per ciascuno stato della sequenza analizzata. Questa misura è utile a quantificare l'incertezza associata alle traiettorie terapeutiche,

evidenziando la diversità degli stati assunti dal campione considerato [12]. Sono poi stati costruiti i seguenti modelli di regressione:

1. un modello di regressione lineare, per analizzare i possibili predittori clinici e demografici dell'entropia, utilizzata come outcome all'interno del modello;
2. un modello di regressione gerarchica su tre livelli al fine di valutare la relazione tra variabili cliniche e demografiche, scelta della terapia e durata del trattamento. A tal fine, è stato costruito un grafo aciclico orientato (*Directed Acyclic Graph* - DAG), in cui sono state incluse tutte le variabili possibilmente influenzanti la durata di terapia, la scelta di terapia e la relazione tra queste due (Figura 2).

Figura 2
DAG utilizzato per le analisi*



* Si ipotizza che la scelta del trattamento dipenda dalla presenza di comorbidità/condizioni intercorrenti, dalla disponibilità dei farmaci presenti in commercio e da preferenze del paziente. Allo stesso modo le comorbidità sono influenzate dal sesso e dall'età. La durata è la variabile dipendente e la terapia è la variabile indipendente.

Nel primo modello (**Tabella 2**) è emerso che all'aumentare dell'età aumenta l'omogeneità della sequenza di terapie coinvolte nel trattamento della psoriasi moderata-severa ($\beta=-0.00145$, $p\text{-value}=0.0424$). Anche l'abitudine al fumo sembra influire. Inoltre, i pazienti con pregressa abitudine al fumo (ex fumatori) mostrano una sequenza di trattamento più omogenea ($\beta=-0.064$, $p\text{-value}=0.0112$) rispetto ai fumatori ($\beta=-0.02035$, $p\text{-value}=0.2873$).

Tabella 2
Modello di regressione lineare per la valutazione delle variabili cliniche e demografiche che influenzano l'entropia

Variabile	β	p-value
IMC	6.28E-05	0.9834
Obesità	0.0116	0.725
Diabete	-0.01931	0.5264
Dislipidemia	0.01469	0.4935
Anno di inizio	0.00313	0.2375
Ansia	0.02243	0.598
Fumo		
sì	-0.02035	0.2873
ex	-0.064	0.0112
Ipertensione	0.04706	0.0825
Sindrome metabolica	-0.06085	0.1344
Artrite psoriasica	0.02965	0.1401
Depressione	0.04969	0.257
Sesso	-0.03573	0.0565
Età	-0.00145	0.0424

Nel secondo modello (**Tabella 3**) sono stati esclusi i farmaci con meno di dieci prescrizioni e adalimumab è stato utilizzato come farmaco di riferimento (baseline), in quanto è il farmaco biologico più utilizzato. I farmaci appartenenti alla classe degli antiIL-23 risultano essere i meno duraturi rispetto ad adalimumab (*guselkumab*: $\beta= -0.324389$, $p\text{-value}= 0.00764$; *risankizumab*: $\beta= -0.663416$, $p\text{-value}= 2.30e-07$; *tildrakizumab*: $\beta= -0.690890$, $p\text{-value}= 1.92e-05$), insieme a *brodalumab* ($\beta= -0.448789$, $p\text{-value}= 0.00110$). Al contrario, *ustekinumab* risulta essere più duraturo di adalimumab ($\beta= 0.300313$, $p\text{-value}= 0.01160$).

Tabella 3**Modello di regressione finale della durata di terapia - Viene utilizzato come baseline adalimumab**

Classi	Terapie	Coefficiente	p-value
IL-17/A	Brodalumab	-0.448789	0.00110
TNF- α	Etanercept	-0.007944	0.94743
IL-23	Guselkumab	-0.324389	0.00764
TNF- α	Infliximab	0.407408	0.12517
IL-17/A	Ixekizumab	-0.118463	0.37392
IL-23	Risankizumab	-0.663416	2.30e-07
IL-17/A	Secukinumab	-0.043361	0.67116
IL-23	Tildrakizumab	-0.690890	1.92e-05
IL-12/23	Ustekinumab	0.300313	0.01160

RISPOSTA ALLA DOMANDA

L'utilizzo dei farmaci osservato nello studio risulta conforme alle linee guida regionali, italiane ed europee. Infatti, i primi trattamenti sistemici consistono nella quasi totalità dei casi (95%) in un farmaco tradizionale e, per le sequenze terapeutiche che prevedono più farmaci, la sequenza più comune coinvolge un antiTNF- α come primo trattamento.

La traiettoria terapeutica più frequente dall'inizio del farmaco biologico è rappresentata dalla monoterapia con secukinumab (antiIL-17). La prescrizione di antiIL-17 si attribuisce a una condizione di psoriasi grave (PASI > 10)[13], tuttavia l'interpretazione di tale risultato è limitata dall'assenza in cartella clinica del valore dell'indicatore di malattia.

L'età è una delle variabili che influenza le traiettorie di trattamento. Nei pazienti più anziani la sequenza terapeutica tende ad essere più uniforme. Questo risultato potrebbe essere influenzato dalla maggiore incidenza di patologie metaboliche e cardiovascolari in questa fascia di età.

Indipendentemente dalla posizione nella sequenza di scelta, ustekinumab (antiIL-12/23), si è dimostrato il trattamento più duraturo, facendo emergere caratteristiche di efficacia, sicurezza e utilità nel contesto reale. In conclusione, questo risultato suggerisce di riconsiderare le opzioni terapeutiche per la psoriasi moderata-severa, orientandosi verso questa classe farmacologica, soprattutto per pazienti con una storia clinica complessa, come resistenza a diversi trattamenti o la presenza di altre diagnosi concomitanti.

Riferimenti bibliografici

- [1] Conti A. *et al.*, «Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biotecnologici». [Online]. Disponibile su: <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/elaborati/94-linee-guida-psoriasi>
- [2] «Psoriasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis - UpToDate». Consultato: 11 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.uptodate.com/contents/psoriasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis>
- [3] «Psoriasis», Humanitas. Consultato: 11 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://www.humanitas.it/malattie/psoriasi/>
- [4] A. Rendon e K. Schäkel, «Psoriasis Pathogenesis and Treatment», *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 20, fasc. 6, p. 1475, mar. 2019, doi: 10.3390/ijms20061475.
- [5] A. Nast *et al.*, «EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 1: treatment and monitoring recommendations», *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, vol. 34, fasc. 11, pp. 2461–2498, nov. 2020, doi: 10.1111/jdv.16915.
- [6] P. Gisondi *et al.*, «Italian adaptation of EuroGuiDerm guideline on the systemic treatment of chronic plaque psoriasis», *Ital. J. Dermatol. Venereol.*, vol. 157, fasc. Suppl. 1 to No. 1, pp. 1–78, feb. 2022, doi: 10.23736/S2784-8671.21.07132-2.
- [7] A. Nast *et al.*, «EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris - Part 2: specific clinical and comorbid situations», *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. JEADV*, vol. 35, fasc. 2, pp. 281–317, feb. 2021, doi: 10.1111/jdv.16926.
- [8] «guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf». Consultato: 26 novembre 2024. [Online]. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-indicated-treatment-psoriasis_en.pdf
- [9] «Comparison of the Efficacy of Biologics Versus Conventional Systemic Therapies in the Treatment of Psoriasis at a Comprehensive Psoriasis Care Center», JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology. Consultato: 20 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: <https://jddonline.com/articles/comparison-of-the-efficacy-of-biologics-versus-conventional-systemic-therapies-in-the-treatment-of-p-S1545961613P0861X/>
- [10] R. B. Warren *et al.*, «Differential Drug Survival of Biologic Therapies for the Treatment of Psoriasis: A Prospective Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR)», *J. Invest. Dermatol.*, vol. 135, fasc. 11, pp. 2632–2640, nov. 2015, doi: 10.1038/jid.2015.208.
- [11] T. Torres *et al.*, «Drug Survival of Interleukin (IL)-17 and IL-23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis: A Retrospective Multi-country, Multicentric Cohort Study», *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 23, fasc. 6, pp. 891–904, nov. 2022, doi: 10.1007/s40257-022-00722-y.
- [12] A. Gabadinho, G. Ritschard, N. S. Müller, e M. Studer, «Analyzing and Visualizing State Sequences in R with **TraMineR**», *J. Stat. Softw.*, vol. 40, fasc. 4, 2011, doi: 10.18637/jss.v040.i04.
- [13] Ministero della Salute, «Linea guida sulla psoriasi, presentato aggiornamento coordinato dall'ISS». Consultato: 11 marzo 2024. [Online]. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?menu=notizie&tp=dalministero&id=1072