
PATTERN DI UTILIZZO DEI FARMACI BIOLOGICI PER LA PSORIASI

*Silvia Tillati, Sabrina Giometto, Davide Petri, Marco Tuccori, Ersilia Lucenteforte, Università di Pisa
Rosa Gini, Agenzia Regionale di Sanità della Toscana*

DOMANDA

Esistono delle differenze nella modalità d'uso dei farmaci biologici *PSObio* indicati per il trattamento dei pazienti affetti da psoriasi della regione Toscana?

CONTESTO DELLA DOMANDA

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica di natura autoimmune, che si manifesta con aree cutanee ispessite, caratterizzate da lesioni rosse, secche, pruriginose e squamose [1]. In Italia, si stima una prevalenza di psoriasi all'incirca del 2,9% ed una incidenza compresa tra 230-321 casi su 100mila abitanti. Colpisce sia uomini che donne con diverse età di esordio [2]: nelle donne più frequentemente intorno ai 20-29 e 50-59 anni di età, mentre negli uomini si registrano maggiori casi intorno ai 30-39 e 60-79 anni di età [3,4]. La complessità dei meccanismi immunologici che caratterizzano la psoriasi e la mancanza di una completa comprensione della sua patogenesi rendono la malattia psoriasica una malattia che non va incontro a remissione [5]; pertanto, la gestione delle manifestazioni cliniche gioca un ruolo fondamentale nella sua storia naturale [6]. La gravità della malattia è generalmente misurata attraverso il Psoriasis Area and Severity Index (PASI), la superficie corporea (BSA) e il Dermatology Life Quality Index (DLQI), ossia un questionario che valuta l'impatto della malattia sulla qualità della vita [7]. Tuttavia, secondo le linee guida europee, in assenza di categorie di gravità comunemente riconosciute, ogni società scientifica nazionale dovrebbe definire il proprio metodo di classificazione, tenendo conto di tutti i diversi aspetti legati alla malattia: estensione, localizzazione delle lesioni, grado di infiammazione, risposta al trattamento ed effetto sulla qualità della vita. Le forme gravi di psoriasi sono generalmente associate ad artrite psoriasica, malattie cardiovascolari, disturbi psicologici e malattie infiammatorie intestinali [8,9], con effetti importanti sulla qualità della vita dei pazienti [10]. Le forme di malattia lievi sono generalmente trattate con farmaci topici (contenenti derivati della vitamina A e D, corticosteroidi) oppure con il trattamento P-UVA (che prevede l'assunzione orale di psoraleni seguita da esposizione a radiazioni UVA) [11-14]. Nei soggetti con forme moderate-gravi si propone un trattamento sistemico: in prima linea, l'utilizzo di DMARDs convenzionali (ossia farmaci antireumatici modificatori

del decorso della malattia, tra cui metotrexato, ciclosporina e tacrolimus) [15], mentre in caso di mancanza di efficacia o intolleranza ai farmaci di prima linea, si suggerisce il trattamento con farmaci biologici *PSObio*. Le famiglie di farmaci biologici sistemici sono molteplici, perciò la loro classificazione si basa sui loro bersagli molecolari: anti-TNF alfa (adalimumab, infliximab, etanercept), anti-IL-12/23 (ustekinumab), anti-IL-17 (brodalumab, ixekizumab, secukinumab) e anti-IL-23 (guselkumab, risankizumab, tildrakizumab) [16].

I motivi per interrompere il primo biologico o passare a un altro possono essere: fallimento primario o secondario del primo biologico, intolleranza o insorgenza di eventi avversi. In letteratura sono presenti studi osservazionali che valutano lo *switch* da un biologico ad un altro, nei soggetti affetti da psoriasi, con risultati contrastanti [17]. Inoltre, non esistono raccomandazioni chiare sulle transizioni ottimali dei principi attivi in termini di efficacia e sicurezza. Lo studio, pertanto, si focalizza sulla frequenza di *switch* nei soggetti psoriasici in trattamento con biologici, nonché sulle caratteristiche di tali soggetti in base alla tipologia di *switch*.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Per dare risposta al quesito sono stati analizzati tutti gli elementi che possono contribuire alla identificazione e alla caratterizzazione delle modificazioni di terapia nel trattamento della psoriasi.

Dagli archivi amministrativi sanitari della regione Toscana sono state selezionate le informazioni relative a tutte le dispensazioni di farmaci biologici indicati per la psoriasi, *PSObio* (adalimumab, infliximab, etanercept, ustekinumab e secukinumab) tra il 2011 e il 2016. Altri farmaci biologici indicati per la psoriasi, come ad esempio brodalumab, ixekizumab, guselkumab, risankizumab e tildrakizumab, non sono stati considerati, perché hanno avuto autorizzazione alla rimborsabilità in Italia a partire dal 2016. Sono stati definiti come nuovi utilizzatori di *PSObio* i pazienti che avevano una prima dispensazione di *PSObio* tra il 2011 e il 2016 e nessuna dispensazione nell'anno precedente la data di inclusione (periodo di look-back). La data della prima dispensazione è stata definita data indice, il primo farmaco dispensato è stato definito farmaco indice.

Abbiamo identificato 7.062 pazienti nuovi utilizzatori di *PSObio* tra il 2011 e il 2016; da questa coorte, sono stati esclusi coloro i quali non erano registrati nell'anagrafe toscana (1450, 20,5%) e i pazienti che non avevano almeno un anno di look-back (159, 2,3%). Dei 5.453 (77,2%) pazienti individuati, 1.880 (34,5%) avevano una diagnosi di psoriasi cinque anni prima o un anno dopo la data indice (1.109, 20,3%) o una visita dermatologica un anno prima o un anno dopo la data

indice (1.165, 21,4%). Tutti i soggetti sono stati seguiti per almeno tre anni (periodo di follow-up) o fino al primo evento tra decesso, diagnosi di tumore o gravidanza. Quarantuno soggetti non avevano almeno tre anni di follow-up e sono stati esclusi. La coorte finale comprendeva 1.839 pazienti (26.0% dei nuovi utilizzatori dei farmaci in studio tra il 2011 e il 2016).

Nella maggioranza dei casi i pazienti erano di sesso femminile (973, 52,9%, **Tabella 1**), con un'età media di 51,6 anni (con deviazione standard pari a 15,2) e con una classe di età più frequentemente osservata di 51-60 anni, seguita dalla classe 41-50 anni e 61-70 anni. Essi hanno eseguito in media 3,7 visite dermatologiche un anno prima o dopo la prima erogazione di *PSObio*. Come evidenziato in letteratura, questo tipo di pazienti presenta diverse comorbidità, tra le quali le più frequenti sono: ulteriori disturbi immuno-mediati (614, 33,4%), ipertensione (59, 3,2%), cancro (39, 2,1%), diabete (36, 2,0%) e altre malattie cardiovascolari (37, 2,0%). Tuttavia, la maggior parte di essi non presenta nessuna delle comorbidità considerate (1137, 61,8%). In relazione ai trattamenti farmacologici risulta che gran parte dei pazienti ha utilizzato almeno un farmaco non biologico per il trattamento della psoriasi (1148, 62,5%) prima del primo *PSObio* ed almeno un farmaco sistemico (981, 53,3%). Tra le altre terapie concomitanti più osservate si segnalano i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (968, 52,7%) e glucocorticoidi (963, 52,4%).

Per concludere, i *PSObio* individuati sono i seguenti: adalimumab (770, 41,9%), etanercept (758, 41,2%), infliximab (159, 8,6%), ustekinumab (115, 6,3%) e secukinumab (37, 2,0%).

Per delineare i pattern di utilizzo dei *PSObio* è stato necessario tracciare il “cambiamento di stato”, dove per “stato” si intende la copertura settimanale di uno dei seguenti farmaci: adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab e secukinumab. Si precisa che anche la mancanza di copertura di uno dei farmaci sopra elencati è stata considerata come “stato”. I pazienti sono stati seguiti per tre anni ed ogni loro cambiamento di terapia, da un biologico ad un altro o da un biologico a nessun biologico, è stato considerato come un nuovo “stato”; in questo modo sono stati identificati 156 “stati” per ciascun soggetto, corrispondenti alle 156 settimane incluse nei 3 anni di follow-up [18]. Successivamente, per visualizzare meglio il diverso schema di “cambiamento di stato”, si è eseguito un’analisi di cluster basata sul metodo agglomerativo gerarchico. Sono stati clusterizzati i pazienti in base al loro andamento in termini di *switch*. Nella determinazione del numero ottimale di cluster si è utilizzato un criterio di plausibilità.

Tabella 1
Caratteristiche dei soggetti inclusi nella coorte

	N (%)
Totale pazienti	1839
Genere	
Femmine	973 (52,9)
Maschi	866 (47,1)
Età	
Media (deviazione standard)	51,6 (15,2)
Classi di età	
0-20	61 (3,3)
21-40	352 (19,1)
41-50	421 (22,9)
51-60	443 (24,1)
61-70	375 (20,4)
71-80	167 (9,1)
81-100	20 (1,1)
Numero di visite dermatologiche	
Media (deviazione standard)	3,7 (3,7)
Mediana (range interquartile)	2 (1-5)
Comorbidità	
Malattie polmonari	24 (1,3)
Infarto del miocardio	4 (0,2)
Altre malattie cardiovascolari	37 (2,0)
Ictus	11 (0,6)
Ipertensione	59 (3,2)
Diabete	36 (2,0)
Fratture (anca, femore, vertebre)	16 (0,9)
Depressione	8 (0,4)
Ulcera gastrointestinale	0 (0,0)
Altre malattie gastrointestinali	8 (0,4)
Sindrome di Sjögren	1 (0,1)
Noduli reumatoidi	0 (0,0)
Malattia reumatica polmonare	4 (0,2)
Sindrome di Felty	0 (0,0)
Miopia	1 (0,1)
Polineuropatia	0 (0,0)
Altri disordini immune-mediati	614 (33,4)
Cancro	39 (2,1)
Nessuna ^a	1137 (61,8)
Terapie concomitanti	
Farmaci non biologici per psorisi	1148 (62,5)
Acitretina	113 (6,1)
Anti-psoriasici per uso topico	480 (26,1)
Apremilast	0 (0,0)
Ciclosporina	276 (15,0)
Metotrexato	713 (38,8)
Psoralens per uso sistemico	0 (0,0)
Psoralens per uso topico	0 (0,0)
Retinoidi per trattamento della psoriasi	113 (6,1)
Almeno un trattamento sistemico	981 (53,3)
Nessuno ^b	690 (37,5)
Glucocorticoidi per uso sistemico	963 (52,4)
Farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)	968 (52,7)
Analgesici oppioidi	391 (21,3)
Nessuno ^c	173 (9,4)
Farmaci indice	
Adalimumab	770 (41,9)
Etanercept	758 (41,2)
Infliximab	159 (8,6)
Ustekinumab	115 (6,3)
Secukinumab	37 (2,0)

^a nessuna delle comorbidità sopra menzionate

^b nessuno dei farmaci non biologici per psoriasi menzionati

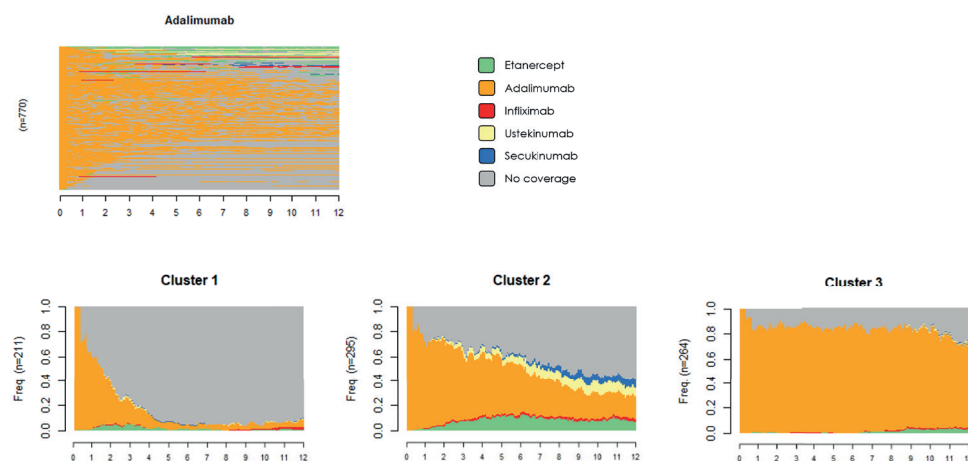
^c nessuno dei farmaci sopra menzionati tra i seguenti: farmaci non biologici per psoriasi, glucocorticoidi, farmaci anti-infiammatori non steroidei, analgesici oppioidi e analgesici non oppioidi

Si è scelto di utilizzare la rappresentazione grafica per illustrare tutti i risultati per singolo farmaco indice (adalimumab, etanercept, infliximab, ustekinumab e secukinumab) (**Figure 1-5**). Il primo grafico di ogni figura descrive le coperture settimanali (ovvero gli “stati”) di ciascun soggetto nei tre anni di osservazione: la lunghezza dei segmenti rappresenta la durata della permanenza in quello “stato”, considerando come unità di tempo la settimana; il colore, come da legenda, indica il principio attivo di copertura, mentre il grigio specifica assenza di copertura da parte di un farmaco *PSObio*. I successivi grafici di ogni figura riportano, invece, lo “stato” settimanale durante i tre anni, specificando in ordinata la frequenza dei diversi “stati” per unità di tempo. Questi devono essere letti non più longitudinalmente, ma trasversalmente: ad esempio, nella **Figura 2** relativa ad etanercept, nel cluster 2 al terzo trimestre si osserva che l’81,6% dei soggetti ha una dispensazione con questo farmaco indice, 1,0% con adalimumab, 0,3% con infliximab, 0,1% con ustekinumab o secukinumab e infine il 17,0% non è coperto da alcun farmaco di interesse.

Il farmaco indice più frequentemente utilizzato è adalimumab, pari al 41,9% dei nuovi utilizzatori, (**Tabella 1, Figura 1**) e, come si può osservare dal cluster 3, un terzo dei soggetti così trattati rivela un comportamento continuativo. Tra quelli che invece cambiano farmaco nel corso dei tre anni si notano quote piuttosto esigue di spostamento verso etanercept ed ustekinumab (cluster 2).

Figura 1

State sequences plots nel gruppo che ha iniziato il trattamento con ADALIMUMAB, overall e per cluster

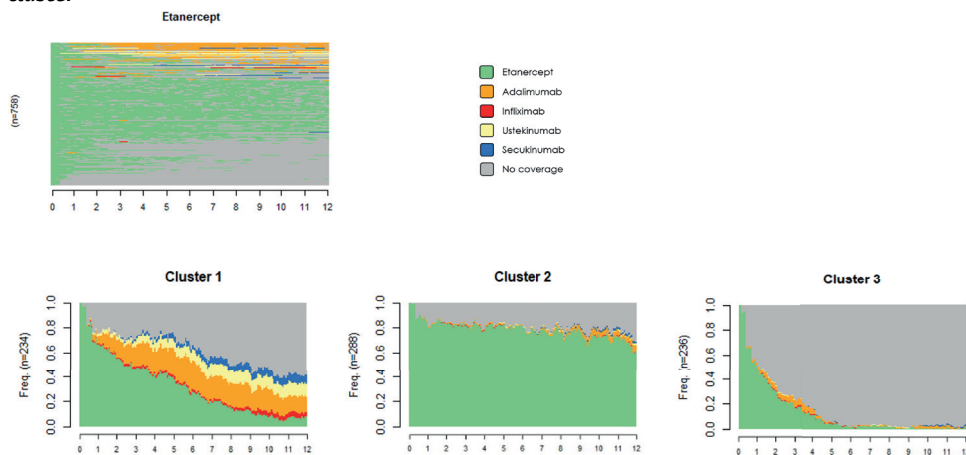


Nel gruppo di pazienti che hanno iniziato la terapia con etanercept, pari al 41,2% (**Tabella 1, Figura 2**), si osserva una maggiore tendenza a cambiare farmaco rispetto

agli altri nuovi utilizzatori, e il più delle volte la seconda scelta è adalimumab. Questo risultato appare molto evidente nella quota di switch verso adalimumab evidenziato nel cluster 1, seguito dallo spostamento di pazienti verso ustekinumab e secukinumab.

Figura 2

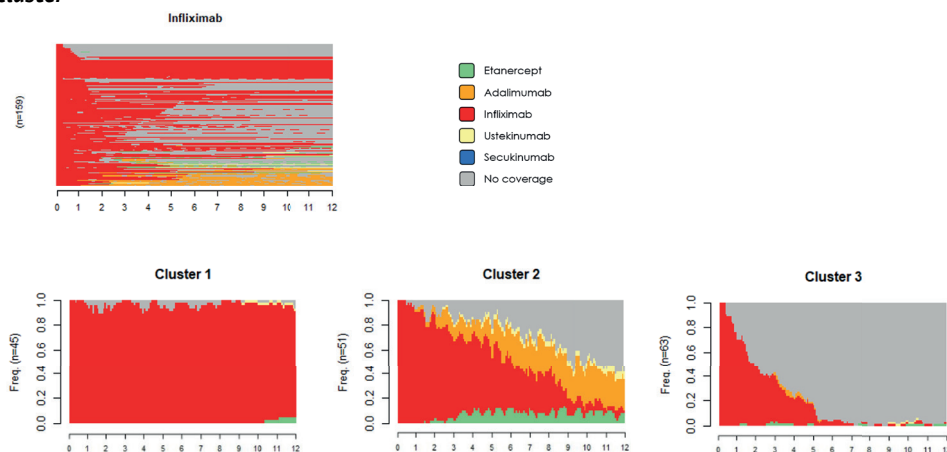
State sequences plots nel gruppo che ha iniziato il trattamento con ETANERCEPT, overall e per cluster



Ai pazienti trattati con infliximab (8,6%) sono associate le quote più alte di discontinuità di trattamento (cluster 2): gran parte di essi sono passati ad adalimumab oppure, in misura minore, ad etanercept (Tabella 1, Figura 3)

Figura 3

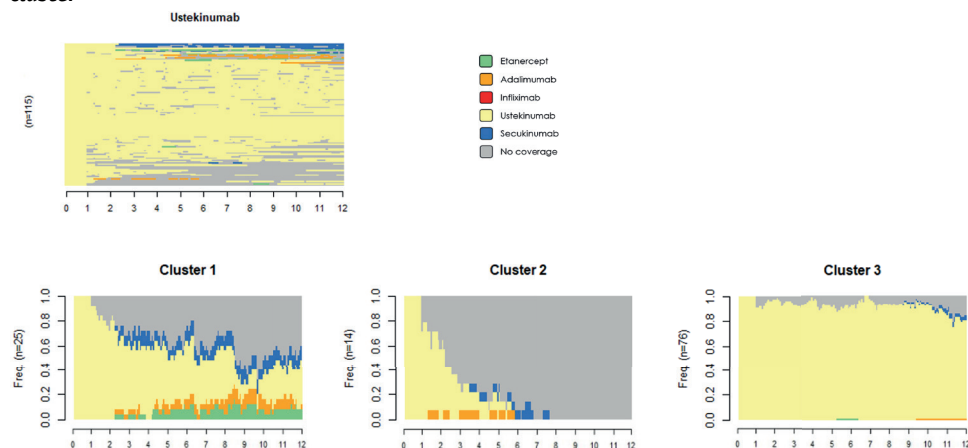
State sequences plots nel gruppo che ha iniziato il trattamento con INFILIXIMAB, overall e per cluster



Gli utilizzatori di ustekinumab (6,3%) tendono a non cambiare farmaco, ma si osserva altresì una tendenza all'abbandono della terapia biologica, come si evince dall'area di colore grigio del cluster 2 (Tabella 1, Figura 4).

Figura 4

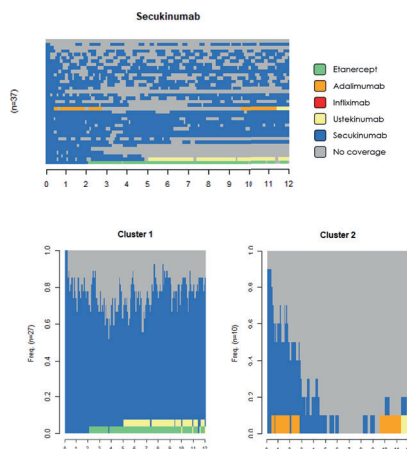
State sequences plots nel gruppo che ha iniziato il trattamento con USTEKINUMAB, overall e per cluster



Infine, si contano pochi soggetti in trattamento con secukinumab (2%) e tra essi si è osservato un passaggio ad adalimumab, etanercept, ustekinumab o all'abbandono della terapia biologica (Tabella 1, Figura 5).

Figura 5

State sequences plots nel gruppo che ha iniziato il trattamento con SECUKINUMAB, overall e per cluster



In generale si osserva che i nuovi utilizzatori di infliximab cambiano più spesso trattamento rispetto agli altri gruppi osservati (63, 39,6%), seguiti dal gruppo in trattamento con etanercept (236, 31,1%), mentre i nuovi utilizzatori di ustekinumab risultano avere un comportamento continuativo (76, 66,1%) (**Figure 1-5**). Pochi pazienti, indipendentemente dal loro farmaco indice, sono passati ad infliximab, mentre adalimumab è stato il farmaco più frequentemente scelto come biologico di seconda scelta dai nuovi utilizzatori di etanercept e infliximab. Inoltre, dall'ispezione grafica emerge che complessivamente il passaggio a nessun biologico sembra essere più frequente del cambiamento tra un biologico e l'altro. Infatti, dalla distribuzione del numero di *switch* ad un altro farmaco *PSObio* (**Tabella 2**), si osserva che la maggior parte dei soggetti non ha avuto alcun passaggio ad un altro farmaco *PSObio* (73,7%), il 20,2% ha effettuato almeno uno *switch*, mentre solo il 6,2% due o più. Analizzando i singoli gruppi di farmaco indice, emerge che tra coloro che hanno iniziato la terapia farmacologica con infliximab il 23,3% ha fatto almeno uno *switch*, seguito dai nuovi utilizzatori di etanercept (22,3%). Si registra, invece, una maggiore tendenza a cambiare più volte farmaco (due o più) tra i trattati con etanercept (7,8%) ed abalimumab (5,5%).

Tabella 2

Distribuzione del numero di *switch* verso altri farmaci *PSObio* totale e tra i cinque gruppi definiti dal farmaco indice

	Nessuno switch	Almeno uno switch	Due o più switch
	N (%)	N (%)	N (%)
Etanercept (N=758)	530 (69,9)	169 (22,3)	59 (7,8)
Adalimumab (N=770)	578 (75,1)	150 (19,5)	42 (5,5)
Infliximab (N=159)	115 (72,3)	37 (23,3)	7 (4,4)
Ustekinumab (N=115)	96 (83,5)	14 (12,2)	5 (4,3)
Secukinumab (N=37)	34 (91,9)	2 (5,4)	1 (2,7)
Overall (N=1839)	1353 (73,6)	372 (20,2)	114 (6,2)

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Dall'analisi dello *switch* nei pazienti affetti da psoriasi in Toscana, che hanno iniziato per la prima volta un trattamento con farmaco biologico tra il 2011 e il 2016, emerge che i gruppi di nuovi utilizzatori di infliximab e di etanercept presentano una maggiore tendenza a cambiare terapia, mentre i nuovi utilizzatori di ustekinumab adottano un comportamento più continuativo [19]. Questo è confermato anche da una precedente analisi sulle traiettorie di aderenza al trattamento ai farmaci biologici condotta sulla medesima coorte [20], dove si è osservato che l'inizio del trattamento biologico con etanercept risulta essere un possibile predittore di bassa aderenza, mentre ustekinumab sembra esserlo di alta aderenza. Esiste un'ampia variabilità nei valori di aderenza, dove

ustekinumab presenta generalmente valori elevati a medio-lungo termine [21-22], mentre etanercept mostra un calo di aderenza nei primi anni di trattamento, con alti tassi di interruzione e passaggio a diversi biologici [21], analogamente ad adalimumab e infliximab [22].

Inoltre, per quanto riguarda il passaggio da un biologico all'altro, il principio attivo al quale si passa più frequentemente è adalimumab, indipendentemente dal tipo di farmaco con cui è stata iniziata la terapia.

Riferimenti bibliografici

1. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2014;4. doi:10.1101/cshperspect.a015354
2. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, et al. Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377–85. doi:10.1038/jid.2012.339
3. Huerta C, Rivero E, García Rodríguez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* [Internet]. 2007 [cited 2021 Mar 30];143(12):1559–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18087008/>
4. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: A population-based study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2021 Mar 30];60(3):394–401. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19231638/>
5. Ayroldi E, Bastianelli A, Cannarile L, et al. A Pathogenetic Approach to Autoimmune Skin Disease Therapy: Psoriasis and Biological Drugs, Unresolved Issues, and Future Directions. *Curr Pharm Des* 2011;17:3176–90. doi:10.2174/138161211798157649
6. Global report on psoriasis. <https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-psoriasis> (accessed 27 Oct 2020).
7. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatology Venereol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jun 11];34(11):2461–98. Available from: <https://www.edf.one/de/home/Guideli>
8. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review [Internet]. Vol. 323, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2020 [cited 2021 Jun 13]. p. 1945–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32427307/>
9. de Oliveira M de FSP, Rocha B de O, Duarte GV. Psoriasis: Classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2015 [cited 2021 Jun 13];90(1):09–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2633693/>
10. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401–7. doi:10.1016/S0190-9622(99)70112-X

11. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JNS, et al. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728–32. doi:10.1016/S0190-9622(99)70008-3
12. Diette KM, Momtaz K, Stern RS, et al. Psoralens and UV-A and UV-B Twice Weekly for the Treatment of Psoriasis. *Arch Dermatol* 1984;120:1169–73. doi:10.1001/archderm.1984.01650450051017
13. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A, et al. A reappraisal of the use of 5-methoxypsoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol* 1992;1:46–51. doi:10.1111/j.1600-0625.1992.tb00071.x
14. Henseler T, Hönigsmann H, Wolff K, et al. ORAL 8-METHOXYPSORALEN PHOTOCHEMOTHERAPY OF PSORIASIS. The European PUVA Study: a Cooperative Study among 18 European Centres. *Lancet* 1981;317:853–7. doi:10.1016/S0140-6736(81)92137-1
15. Kang EJ, Kavanaugh A. Psoriatic arthritis: Latest treatments and their place in therapy. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2015;6:194–203. doi:10.1177/2040622315582354
16. Woo YR, Cho DH, Park HJ. Molecular mechanisms and management of a cutaneous inflammatory disorder: Psoriasis. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18. doi:10.3390/ijms18122684
17. Ya-Chu Tsai & Tsen-Fang Tsai. Switching biologics in psoriasis practical guidance and evidence to support, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2020 doi: 10.1080/17512433.2020.1767590
18. Gabadinho A, Ritschard G, Müller NS, Studer M. Analyzing and visualizing state sequences in R with TraMineR. *J Stat Softw.* 2011;40(4):1–37.
19. Wang TS, Tsai TF. Biologics switch in psoriasis. *Immunotherapy*. 2019;11(6):531–41.
20. Giometto S, Lucenteforte E. Traiettorie di trattamento dei farmaci biologici per la psoriasi. Rapporto sui farmaci in Toscana 2020. Collana dei Documenti ARS, dicembre 2020, 110 Available at: <https://www.ars.toscana.it>.
21. Doshi JA, Takeshita J, Pinto L, Li P, Yu X, Rao P, et al. Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Mar 27];74(6):1057-1065.e4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26946986>.
22. Ross C, Marshman G, Grillo M, Stanford T. Biological therapies for psoriasis: Adherence and outcome analysis from a clinical perspective [Internet]. Vol. 57, *Australasian Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing; 2016 [cited 2021 Mar 27]. p. 137–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25754697>.