

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

DIPARTIMENTO DI FARMACIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

**Pattern di switch/swap tra farmaci biologici originator e biosimilari
approvati per il trattamento della psoriasi/artrite psoriasica:
l'esempio del progetto multi-regionale VALORE**

RELATORE: CHIAR.MA PROF.SSA ROCCHINA LUCIA COLUCCI

CORRELATORE: DOTT.SSA YLENIA INGRASCIOTTA

LAUREANDA: SARA TEZZA

MATRICOLA: 1141778

ANNO ACCADEMICO 2023-2024

Indice

INTRODUZIONE	1
CAPITOLO 1 – LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE IMMUNOMEDIATE DERMATOLOGICHE	3
1.1 Le malattie infiammatorie immunomediate cutanee	3
1.2 La psoriasi	5
1.3 L’artrite psoriasica	10
CAPITOLO 2 – IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	13
2.1 Linee guida	13
2.2 Terapie sistemiche non biologiche	15
2.3 Terapie sistemiche con farmaci biologici.....	20
2.3.1 Infliximab, Etanercept e Adalimumab	25
2.3.2 Certolizumab.....	27
2.3.3 Golimumab.....	28
2.3.4 Ustekinumab	29
2.3.5 Guselkumab	30
2.3.6 Tildrakizumab	30
2.3.7 Risankizumab	31
2.3.8 Secukinumab.....	31
2.3.9 Ixekizumab	31
2.3.10 Bimekizumab	32
2.3.11 Brodalumab.....	33
2.3.12 Abatacept.....	33
2.4 Biosimilari	34
CAPITOLO 3 – INTERCAMBIABILITÀ E SOSTITUIBILITÀ AUTOMATICA TRA BIOLOGICI ORIGINATOR E BIOSIMILARI	37
3.1 Definizione di switch, swap, intercambiabilità e sostituzione automatica.....	37
3.2 Intercambiabilità dei biosimilari e sostituibilità automatica: la prospettiva regolamentare	37
CAPITOLO 4 – LO SWITCH MEDICO E NON MEDICO	40
4.1 Definizione di switch medico e non medico	40
4.2 Sicurezza dello switch.....	41
PARTE SPERIMENTALE.....	440
CAPITOLO 5 – OBIETTIVI DELLO STUDIO	45
CAPITOLO 6 – METODI	46
6.1 Fonte di dati	46

6.2 Design dello studio	46
6.3 Selezione della coorte.....	47
6.4 Esposizione	47
6.5 Definizione di switch, swap, multiple switch e switch back	48
6.6 Analisi statistiche	48
CAPITOLO 7 – RISULTATI	49
7.1 Pattern di switch/swap.....	50
7.3 Fattori predittivi di multiple switch e switch back	54
CAPITOLO 8 - DISCUSSIONE.....	60
CAPITOLO 9 - CONCLUSIONI.....	64
CAPITOLO 10 - BIBLIOGRAFIA.....	65

Abbreviazioni

ADA	anticorpi antifarmaco
AICAR	5-aminoimidazolo-4-carbossamide leader della ribonucleotide
BAbs	anticorpi leganti
BSA	Superficie corporea coinvolta
CASPAR	Classificazione dell'Artrite Psoriasica
CyA	Ciclosporina A
DC	Cellule dendritiche
DLQI	Indice di qualità della vita dermatologica
EMA	Agenzia Europea per i Medicinali
ESSG	Criteri del Gruppo Europeo per lo Studio delle Spondilartropatie
FDA	Food and Drug Administration
ILC	Cellule linfoidi innate
MHC di classe II	Complesso maggiore di istocompatibilità di classe II
MTX	Metotrexato
NAbs	Anticorpi neutralizzanti
NB-UVB	UVB a banda stretta
NK	Cellule natural killer
PASI	Indice di area e gravità della psoriasi
PsA	Artrite psoriasica
PsO	Psoriasi
PUVA	Psoraleni più ultravioletti-A

INTRODUZIONE

I farmaci biologici hanno cambiato radicalmente il trattamento di diverse malattie croniche immunomediate, tra cui la psoriasi (PsO) e l'artrite psoriasica (PsA) (Su & Lichtenstein, 2003).

Questi agenti biologici possono aiutare a controllare meglio i segni e i sintomi dell'infiammazione, migliorando così la qualità della vita di questi pazienti (D'Angelo et al., 2017).

Attualmente, quattordici diversi farmaci biologici appartenenti agli inibitori del TNF- α , agli agenti anti-interleuchina (anti-IL) o agli immunosoppressori selettivi (SI) sono autorizzati per il trattamento della psoriasi o dell'artrite psoriasica in Europa (nove sono stati approvati per entrambi). Dal 2006, a seguito della scadenza dei brevetti di alcuni farmaci biologici originator, sono stati introdotti nel mercato europeo i primi farmaci biosimilari. I biosimilari sono definiti dall'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) come farmaci biologici simili agli originator in termini di qualità, efficacia e sicurezza. Ad oggi diversi biosimilari del TNF- α inibitori (quindici per adalimumab, quattro per etanercept e quattro per infliximab) sono stati approvati per il trattamento della PsO/PsA in Europa.

Nei pazienti affetti da psoriasi o artrite psoriasica, il passaggio da un farmaco biologico all'altro è frequente nelle cure di routine (dal 5% al 30% durante il primo anno di terapia) (Perrone et al., 2020; Walsh et al., 2020; Wu et al., 2021; Giometto et al., 2022) e può essere determinato da vari motivi medici, inclusa la perdita di efficacia e reazioni avverse e ragioni non mediche (ad esempio il passaggio dall'originale al biosimilare a basso costo della stessa molecola). Sulla base di un ampio corpus di prove sperimentali e osservazionali che non mostrano differenze, in termini di efficacia, sicurezza e immunogenicità, tra i consumatori di farmaci biologici che sono passati dall'originator al biosimilare e viceversa rispetto a coloro che non hanno effettuato il cambio (Ebbers et al., 2012), nel settembre 2022 L'EMA ha affermato che i biosimilari approvati in Europa sono da considerarsi intercambiabili con i rispettivi originator (EMA, 2022).

Considerando il numero in rapido aumento di farmaci biologici di nuova concezione (e spesso più efficaci) nonché il crescente numero di biosimilari sui mercati, i modelli

di cambiamento tra i consumatori di farmaci biologici affetti da PsO/PsA potrebbero essere molto complessi e differire a seconda delle aree geografiche e molecole nella pratica del mondo reale (Trifirò et al., 2018).

Anche lo switching non medico, ovvero il passaggio da un originator biologico a un biosimilare o viceversa, potrebbe indurre un effetto nocebo nei pazienti che non sono stati pienamente coinvolti e informati sui biosimilari (Peyrin-Biroulet et al., 2017; Fleischmann et al., 2020). Uno studio condotto nei Paesi Bassi su pazienti che utilizzavano etanercept ha riportato che un paziente su sette è tornato all'originator dopo il passaggio al biosimilare principalmente a causa della perdita percepita dell'effetto (Meijboom et al., 2021). Ad oggi si sa poco sui pattern di switch (sostituzione di un farmaco biologico con un altro della stessa classe farmacologica) e di swap (sostituzione di un farmaco biologico con un altro di classe farmacologica diversa) tra farmaci biologici, soprattutto in pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica.

CAPITOLO 1 – LE MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE IMMUNOMEDIATE DERMATOLOGICHE

1.1 Le malattie infiammatorie immunomediate cutanee

Le malattie autoimmuni della pelle si manifestano a causa di un'alterazione nel sistema immunitario, che porta alla produzione di autoanticorpi diretti contro gli autoantigeni presenti nella pelle. Anche se le cause precise della malattia non sono ancora del tutto chiare, una combinazione di fattori biochimici, genetici ed ambientali contribuisce alla formazione degli autoanticorpi e all'insorgenza della malattia (Das et al., 2019).

Le malattie cutanee immunomediate e infiammatorie, quali psoriasi, dermatite atopica, idrosadenite suppurativa, malattie bollose, vitiligine e alopecia areata, manifestano diversità cliniche, ma condividono un comune denominatore rappresentato da uno sfondo infiammatorio cronico cutaneo. Il concetto di immunità tissutale o compartimentale, e la sua rilevanza nello sviluppo di condizioni infiammatorie o infettive, sono stati introdotti e consolidati attraverso i contributi di Engwerda e Kaye oltre venti anni fa (Engwerda & Kaye, 2000).

I tessuti epiteliali, quali la pelle e la mucosa, manifestano una complessa organizzazione. Il sistema immunitario residente in tali tessuti include sia cellule immunitarie specializzate che cellule in grado di rilasciare sostanze, come peptidi antimicrobici o citochine, in specifiche condizioni infiammatorie o infettive. Questi mediatori svolgono un ruolo chiave nell'interferire con la risposta immunitaria locale e contribuiscono alla reazione dell'ospite nei confronti di stimoli infiammatori, sia promuovendo che sopprimendo la risposta immune.

Le cellule T localizzate nei tessuti presentano caratteristiche distintive rispetto a quelle circolanti nel sangue e nei linfonodi (Park & Kupper, 2015; Clark, 2015). La pelle umana adulta presenta una significativa presenza di cellule T $\alpha\beta$ della memoria, cellule dendritiche (DC) e macrofagi. In aggiunta, sono presenti un numero più limitato di cellule natural killer (NK), cellule T $\gamma\delta$ e cellule linfoidi innate (ILC) (Kupper & Fuhlbrigge, 2004; Pasparakis et al., 2014). Le cellule T effettrici e di memoria svolgono un ruolo chiave nella regolazione delle risposte immunitarie cutanee contro microrganismi e neoplasie. Tuttavia, l'attivazione anomala o impropria di tali cellule

nei confronti di antigeni innocui o auto-antigeni può innescare disturbi infiammatori cronici della pelle.

La complessità della classificazione dell'autoimmunità è aumentata in seguito alla veloce evoluzione della comprensione della genetica e dei meccanismi molecolari fisiopatologici. Tale progresso ha messo in discussione il precedente paradigma di classificazione dell'autoimmunità. Ulteriori sforzi per la rivalutazione dell'autoimmunità integrano l'analisi di geni e cellule associati a specifici tipi di autoimmunità e a condizioni patologiche che, pur non rientrando strettamente nella categoria autoimmune, presentano caratteristiche autoinfiammatorie.

Gli sforzi compiuti hanno contribuito alla creazione di un sistema di classificazione che identifica cinque categorie di malattie come segue:

- 1) malattie autoimmuni monogeniche,
- 2) malattie poligeniche con una marcata componente autoimmune,
- 3) malattie autoinfiammatorie monogeniche,
- 4) malattie poligeniche con una distintiva componente autoinfiammatoria,
- 5) malattie caratterizzate da un pattern misto (McGonagle & McDermott, 2006).

La maggior parte delle malattie autoimmuni cutanee rientra nella seconda categoria, come nel caso della malattia bollosa autoimmune (pemfigo e pemfigoide), mentre un esempio di malattia autoinfiammatoria cutanea è la psoriasi.

Le differenze tra autoimmunità e autoinfiammazione si delineano nei seguenti termini: l'autoimmunità rappresenta un processo infiammatorio autodiretto derivante da alterazioni nelle cellule dendritiche e da comportamenti anomali delle cellule T e B.

Le cellule cutanee dendritiche operano come presentatori dell'antigene predominante nel processo di innesco delle risposte immunitarie mediata dalle cellule T, seguito dalla successiva riattivazione di queste ultime (Girolomoni & la Sala, 2005). Nelle condizioni di omeostasi, le DC svolgono principalmente un ruolo nel mantenere la tolleranza immunitaria nei confronti degli antigeni self e degli innocui non self. I linfociti T, con specificità per gli antigeni che hanno attraversato la barriera cutanea, sviluppano una predisposizione, regolata dall'espressione di specifici recettori homing, a ricircolare attraverso la pelle.

I cheratinociti, essendo in grado di secernere citochine e chemochine cruciali per la regolazione delle funzioni delle cellule dendritiche e per il reclutamento e l'attivazione delle cellule infiammatorie, svolgono un ruolo fondamentale nel sistema cutaneo. La loro influenza diretta sulla modulazione dell'attivazione delle cellule T si manifesta attraverso l'espressione di molecole di adesione e il complesso maggiore di istocompatibilità di classe II (MHC di classe II) sulla loro superficie.

In alcune circostanze, l'interazione intricata tra questi componenti della pelle può subire alterazioni, portando la pelle stessa a diventare il bersaglio di risposte autoimmuni sistemiche. Ciò può risultare nella manifestazione di diverse malattie immunomediate con rilevanti sintomi cutanei (Beissert et al., 2006). Queste alterazioni interrompono la tolleranza del sistema immunitario, inducendo una risposta immunitaria adattativa che gioca un ruolo centrale nell'aspetto fenotipico delle malattie autoimmuni.

L'autoinfiammazione, in contrasto, innesca la risposta dell'immunità innata, causando danni ai tessuti mediante l'alterazione delle cascate di citochine e ciò conduce a un'infiammazione localizzata, indipendente dalla risposta immunitaria adattativa (McGonagle & McDermott, 2006).

1.2 La psoriasi

La psoriasi (PsO) è una patologia cutanea cronica immunomediata, caratterizzata da una iperattivazione del sistema immunitario che induce una proliferazione eccessivamente veloce delle cellule cutanee. Ciò provoca la formazione di aree cutanee squamose e infiammate, prevalentemente localizzate sul cuoio capelluto, gomiti e ginocchia, ma con potenziale interessamento anche in altre regioni corporee (Armstrong & Read, 2020).

I caratteri istologici predominanti nella psoriasi comprendono l'acantosi e l'ipercheratosi dell'epidermide, l'estensione dei vasi capillari del derma e un'infiammazione linfocitica, manifestandosi clinicamente attraverso eritema, infiltrazione e desquamazione. I principali sottostanti meccanismi patogenetici sono associati al background genetico (immunologico) eterogeneo, con molteplici fattori

ambientali ed endogeni che concorrono a creare uno sbilanciamento cellulare e citochinico (Alwan & Nestle, 2015).

I fattori di rischio per lo sviluppo della psoriasi includono fattori genetici, ambientali e comportamentali, dove quelli genetici contribuiscono maggiormente (Tsoi et al., 2017).

La complessità e la parziale comprensione della patogenesi della psoriasi emergono dalla concezione di un'eccessiva attivazione dei componenti del sistema immunitario adattativo come aspetto centrale (Nestle et al., 2009). Nelle prime fasi della patogenesi psoriasica, diversi tipi cellulari, tra cui le cellule dendritiche plasmocitoidi, i cheratinociti, le cellule T natural killer e i macrofagi, rilasciano citochine in grado di stimolare l'attivazione delle cellule dendritiche mieloidi (Figura 1).

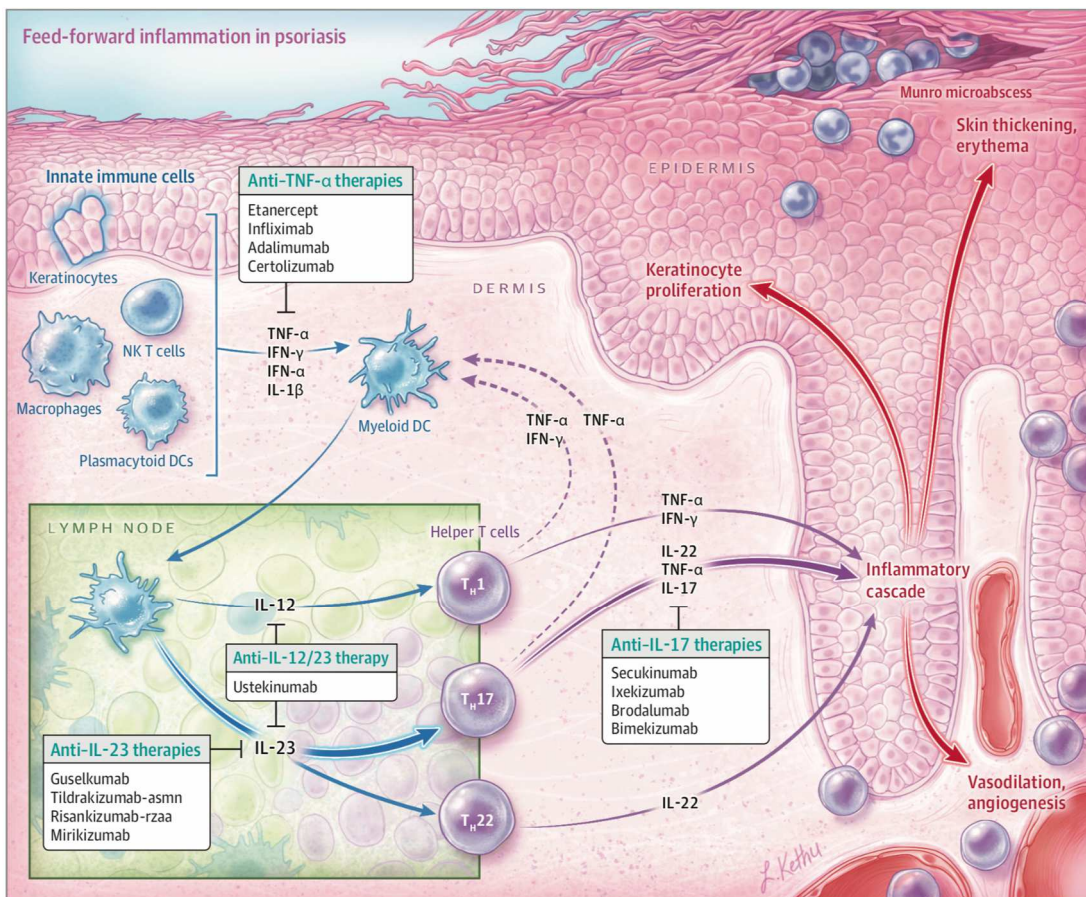


Figura 1 - Fisiopatologia della psoriasi (Armstrong & Read, 2020).

Ad esempio, i complessi formati tra il DNA e il peptide ad attività antimicrobica LL37 hanno dimostrato essere in grado di innescare una risposta sequenziale nel sistema

immunitario. Tali complessi stimolano le cellule dendritiche plasmocitoidi a secernere l'interferone alfa (IFN- α). L'IFN- α , a sua volta, attiva le cellule dendritiche mieloidi, che secernono l'interleuchina-12 (IL-12) e l'interleuchina-23 (IL-23).

È ben noto che IL-12 e IL-23, le quali sono principalmente rilasciate dalle cellule dendritiche, svolgono un ruolo fondamentale nell'origine dell'infiammazione immunitaria associata alla psoriasi. Queste citochine attivano sia i linfociti Th1 che Th2, i quali a loro volta producono una serie di altre citochine, tra cui IL-17, interferone (IFN)- γ , TNF- α e IL-22. Queste citochine, attraverso il loro impatto diretto sui cheratinociti, sono responsabili della formazione delle lesioni tipiche della psoriasi (Lowe, 2014).

In particolare, IL-12 gioca un ruolo cruciale nella differenziazione delle cellule T naive, promuovendo la loro trasformazione in cellule T_H1. In questo modo, la formazione di complessi tra DNA e il peptide LL37 si rivela essere un trigger fondamentale per la stimolazione sequenziale delle risposte immunitarie.

IL-23 riveste un ruolo cruciale nella sopravvivenza e proliferazione delle cellule T_H17 e T_H22. Mentre le cellule T_H1 producono l'interferone gamma (IFN- γ) e TNF- α , le cellule T_H22 rilasciano l'IL-22 e le cellule T_H17 secernono l'IL-17, IL-22 e TNF- α . Tra questi percorsi, prevale l'ipotesi che l'attivazione mediata da IL-23 del percorso T_H17 giochi un ruolo predominante nella psoriasi (Alwan & Nestle, 2015). L'attivazione del segnale IL-23 si svolge attraverso la via intracellulare Tyk2-Jak2 e STAT3, determinando la trascrizione di mediatori infiammatori cruciali. Tale stimolo induce la proliferazione dei cheratinociti, con conseguente aumento dell'espressione di mediatori angiogenici e molecole di adesione endoteliale. Al contempo, si verifica l'infiltrazione di cellule immunitarie nella zona cutanea interessata.

La psoriasi è un disturbo comune in Italia, con una diffusione che varia tra il 1,8% e il 4,8%, e un tasso di insorgenza compreso tra 107.742 e 230,62 casi ogni 100.000 persone-anno (Gianfredi et al., 2022).

A livello globale, la psoriasi affligge approssimativamente 125 milioni di individui, con una prevalenza che varia notevolmente da regione a regione, oscillando dallo 0,5% in alcune parti dell'Asia all'8% in Norvegia (Tsai et al., 2011). In gran parte delle aree geografiche, l'incidenza della malattia è simile tra uomini e donne (Parisi et al., 2013).

La psoriasi, una condizione che può comparire in diverse fasi della vita, presenta una distribuzione bimodale in termini di età di insorgenza, evidenziando picchi tra i 18 e i 39 anni, così come tra i 50 e i 69 anni. La data di esordio della psoriasi può essere influenzata da fattori genetici e ambientali, ad esempio, è stata riscontrata un'associazione tra la presenza dell'allele dell'antigene leucocitario umano (HLA) - C*06 e un esordio precoce della psoriasi (Nair et al., 2006).

Le manifestazioni cliniche della psoriasi variano in base alla specifica variante della malattia, tra cui la psoriasi a placche, guttata, eritrodermica e pustolosa. Sebbene una variante prevalga di solito in un individuo, è possibile che diverse varianti coesistano simultaneamente in una stessa persona.

La maggior parte delle varianti della psoriasi presenta comunemente tre caratteristiche cliniche distintive: eritema, ispessimento e desquamazione.

La psoriasi a placche costituisce approssimativamente l'80%-90% di tutte le manifestazioni della psoriasi. Le lesioni di questa variante si manifestano sotto forma di chiazze o placche nettamente delimitate, caratterizzate da eritema e desquamazione (Armstrong & Read, 2020).

La psoriasi a placche manifesta lesioni in diverse parti del corpo, sebbene le zone maggiormente interessate siano il cuoio capelluto, il tronco, la piega glutea e le superfici estensori come gomiti e ginocchia. Le lesioni, che vanno da piccole papule eritematose e squamose a placche più estese e spesse, solitamente presentano confini ben definiti e mostrano spesso una simmetria caratteristica.

La gravità della psoriasi a placche è stata classificata in base a criteri specifici. La malattia può essere classificata come lieve o da moderata a grave. La psoriasi lieve è definita quando la superficie corporea coinvolta (BSA) è inferiore o uguale al 10%, l'indice di area e gravità della psoriasi (PASI) è inferiore o uguale a 10 e l'indice di qualità della vita dermatologica (DLQI) è inferiore o uguale a 10. D'altra parte, la psoriasi da moderata a grave è definita quando la superficie corporea coinvolta è superiore al 10% o il PASI è superiore a 10 e il DLQI è superiore a 10. È importante notare che situazioni cliniche particolari, come il coinvolgimento di aree visibili o un grave coinvolgimento delle unghie, possono modificare la classificazione della psoriasi da lieve a moderata a grave (Mrowietz et al., 2011).

Nel contesto del fenomeno di Koebner, nuove manifestazioni di psoriasi possono emergere nei siti soggetti a trauma, quali graffi, tagli o pressioni (Sagi & Trau, 2011). L'elevazione della squama dalla placca può causare sanguinamento locale, manifestandosi come il segno di Auspitz. Nei pazienti affetti da psoriasi di moderata o grave entità, o durante fasi di riacutizzazione, si può riscontrare una notevole sensazione pruriginosa.

La psoriasi intertriginosa, sviluppandosi in un ambiente cutaneo umido, mostra una marcata assenza delle tipiche squame riscontrabili nelle aree non intertriginose. Questa variante può essere frequentemente confusa con un'infezione fungina durante la sua diagnosi. La psoriasi genitale si manifesta in circa un terzo dei pazienti affetti da psoriasi, e la sua presenza è associata a una notevole riduzione della qualità della vita. Quando la psoriasi a placche colpisce i palmi delle mani e le piante dei piedi, si verificano placche spesse, squamose e dolorose, limitando la funzionalità di mani e piedi. La psoriasi che coinvolge l'apparato ungueale può causare vari tipi di danni, tra cui vaiolature, onicolisi (distacco della lamina ungueale dal letto ungueale) e distrofia delle unghie delle mani e dei piedi (Armstrong & Read, 2020).

Attualmente, negli studi e nelle sperimentazioni cliniche, viene impiegato PASI per valutare la gravità della patologia (Li et al., 2020; Salgado-Boquete et al., 2021). Il punteggio PASI quantifica la percentuale dell'area interessata e valuta la sua gravità in termini di eritema, spessore e squama nelle diverse regioni corporee, quali testa, braccia, gambe e tronco. Per determinare il punteggio PASI della psoriasi, i medici conducono un esame visivo e tattile, raccogliendo contestualmente informazioni soggettive dal paziente (Lu et al., 2010; Hägg et al., 2017). La psoriasi manifesta dinamiche alterazioni durante il trattamento, caratterizzate dalla comparsa o scomparsa delle lesioni. Queste variazioni dinamiche contribuiscono a una molteplicità di gravità nella malattia. Le condizioni di gravità multipla si manifestano con differenti intensità in diverse aree o con una singola lesione di dimensioni considerevoli caratterizzata da gravità irregolare. Attualmente, nella valutazione delle malattie a gravità multipla, i medici adottano un approccio soggettivo nella selezione delle regioni rappresentative, utilizzate come criteri di valutazione per determinare il punteggio di gravità. Di conseguenza, la valutazione della malattia si fonda su

un'interpretazione soggettiva basata sulla perizia e sull'esperienza del medico, con il potenziale per deviazioni nei risultati della valutazione.

1.3 L'artrite psoriasica

Negli ultimi vent'anni, sono stati compiuti significativi progressi nello studio delle comorbidità legate alla psoriasi (Yeung et al., 2013).

L'artrite psoriasica (PsA), affine alla psoriasi, è classificata come una malattia infiammatoria immunomediata con connotazioni autoimmuni e infiammatorie (Chimenti et al., 2019). Diversamente dalle tipiche malattie autoimmuni caratterizzate da meccanismi mediati da cellule T e/o B a livello genetico, clinico e immunologico, le spondiloartropatie, compresa l'artrite psoriasica, generalmente ne sono sprovviste, e pertanto, terapie focalizzate sulle popolazioni di cellule risultano spesso inefficaci. Gli episodi ricorrenti, intervallati da fasi di remissione, la presenza di fattori scatenanti locali e l'infiammazione a prevalenza neutrofila hanno portato molti professionisti a considerare le spondiloartropatie come condizioni di natura autoinfiammatoria piuttosto che autoimmune (Ambarus et al., 2012).

Nonostante ciò, l'artrite psoriasica emerge come una delle malattie più fortemente associate a meccanismi autoimmuni all'interno delle spondiloartriti.

L'artrite psoriasica si sviluppa in circa un terzo dei pazienti affetti da psoriasi durante il corso della loro vita (Mease & Goffe, 2005). In circa l'85% dei casi di artrite psoriasica, si osserva che la psoriasi precede o si manifesta simultaneamente con l'insorgenza dell'artrite. Caratterizzata da rigidità, dolore e gonfiore delle articolazioni, l'artrite psoriasica può progredire fino alla distruzione debilitante delle stesse. L'80%-90% dei pazienti con artrite psoriasica manifesta la presenza di cavità ungueali psoriasiche e onicolisi.

L'AP può essere categorizzata mediante l'applicazione dei criteri CASPAR (Classificazione dell'Artrite Psoriasica) con un'elevata sensibilità (99,7%) e specificità (99,1%) (Tillett et al., 2012). Questi criteri identificano l'affezione da artrite psoriasica in individui affetti da artrite infiammatoria sulla base della presenza di psoriasi e/o lesioni delle unghie, dattilite, assenza di fattore reumatoide e/o presenza di evidenza radiografica di crescita ossea iuxta-articolare (Mody et al., 2007).

Questa patologia infiammatoria cronica colpisce prevalentemente le articolazioni, i tendini, i legamenti e le entesi (i siti di inserzione di tendini e legamenti nelle ossa). Una revisione sistematica degli studi epidemiologici ha rivelato che la prevalenza dell'artrite psoriasica tra i pazienti affetti da psoriasi varia tra il 6% e il 24%, a seconda dell'applicazione di criteri validati come quelli di Moll e Wright, la classificazione dell'artrite psoriasica (CASPAR) o i criteri del gruppo di studio europeo sulla spondilartropatia (ESSG) (Prey et al., 2010).

L'incidenza dell'artrite psoriasica tra i pazienti affetti da psoriasi mostra una variazione da 0,27 a 2,7 per 100 anni-persona, dipendendo dalle differenze nei metodi di studio e nelle definizioni degli esiti (Alinaghi et al., 2019). Tuttavia, una meta-analisi ha identificato una prevalenza di artrite psoriasica, definita mediante il criterio di classificazione CASPAR, pari al 23,8% tra i pazienti affetti da psoriasi. È da notare che l'artrite psoriasica si presenta con una frequenza relativamente bassa nella popolazione generale, situandosi tra lo 0,10% e lo 0,25% degli adulti (Scotti et al., 2018).

Nonostante la sua elevata prevalenza, l'artrite psoriasica risulta essere ancora insufficientemente diagnosticata nella pratica clinica quotidiana, con la maggioranza dei casi che rimane senza diagnosi. L'impatto di questa condizione si estende ampiamente su tutti gli aspetti della vita (Rosen et al., 2012).

È stato suggerito che i cambiamenti infiammatori in vari organi possano derivare da un background genetico comune, influenzato da fattori ambientali scatenanti (Tsoi et al., 2017). Poiché quasi tutti i pazienti con AP in cui è stata studiata la predisposizione genetica avevano una psoriasi concomitante, la maggior parte dei geni identificati erano rilevanti anche per la predisposizione alla psoriasi (O'Rielly & Rahman, 2011). Tuttavia, alcuni geni specifici, quali HLA-B, FBXL19 e NOS2, risultano maggiormente associati all'artrite psoriasica rispetto alla sola psoriasi. Tale differenziazione evidenzia l'importanza di tali geni nel contesto dell'artrite psoriasica, sottolineando la necessità di approfondire la comprensione delle loro implicazioni patologiche (Ellinghaus et al., 2012; Stuart et al., 2015; Scher et al., 2019).

Con queste osservazioni, la gestione della psoriasi come malattia sistemica ha guadagnato attenzione nel tempo (Korman, 2020). Inoltre, è stato proposto di includere i disturbi cardiovascolari, metabolici e psicologici nei pazienti con psoriasi/artrite

psoriasica sotto il termine più ampio di “malattia psoriasica sistemica” (Chimenti et al., 2019).

La frequenza dell'artrite psoriasica mostra un picco tra i 30 e i 60 anni, interessando sia uomini che donne in modo equo (Ogdie et al., 2013). La prevalenza maggiore si osserva nei pazienti di etnia bianca. Tuttavia, rimane ambigua l'associazione tra questa maggior incidenza e una base genetica specifica, o se possa in parte derivare dalla sfida di diagnosticare la psoriasi in individui con tonalità cutanee più scure (Kaufman & Alexis, 2018). La prevalenza dell'artrite psoriasica risulta inferiore in Asia rispetto a Europa e Nord America, suggerendo possibili variazioni legate alla razza, al gruppo etnico o all'ambiente. Studi condotti hanno individuato diversi potenziali fattori di rischio per lo sviluppo dell'artrite psoriasica in pazienti affetti da psoriasi (Karmacharya et al., 2021).

La definizione dell'artrite psoriasica in una popolazione rappresenta una sfida e potrebbe contribuire alla variabilità nelle stime di prevalenza tra gli studi. L'applicabilità della classificazione CASPAR è limitata agli studi che contemplano l'analisi dei pazienti (Taylor et al., 2006). Lo studio di campioni ristretti, come quelli utilizzati in una clinica dermatologica, può introdurre errori di selezione, causando distorsioni nelle stime di prevalenza. D'altra parte, l'analisi di ampi dataset basati sulla popolazione presenta sfide legate agli errori di classificazione.

CAPITOLO 2 – IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

2.1 Linee guida

Le linee guida americane per il trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica sottolineano l'importanza di adottare un approccio personalizzato in base alle esigenze specifiche dei pazienti (Menter et al., 2008) (Figura 2).

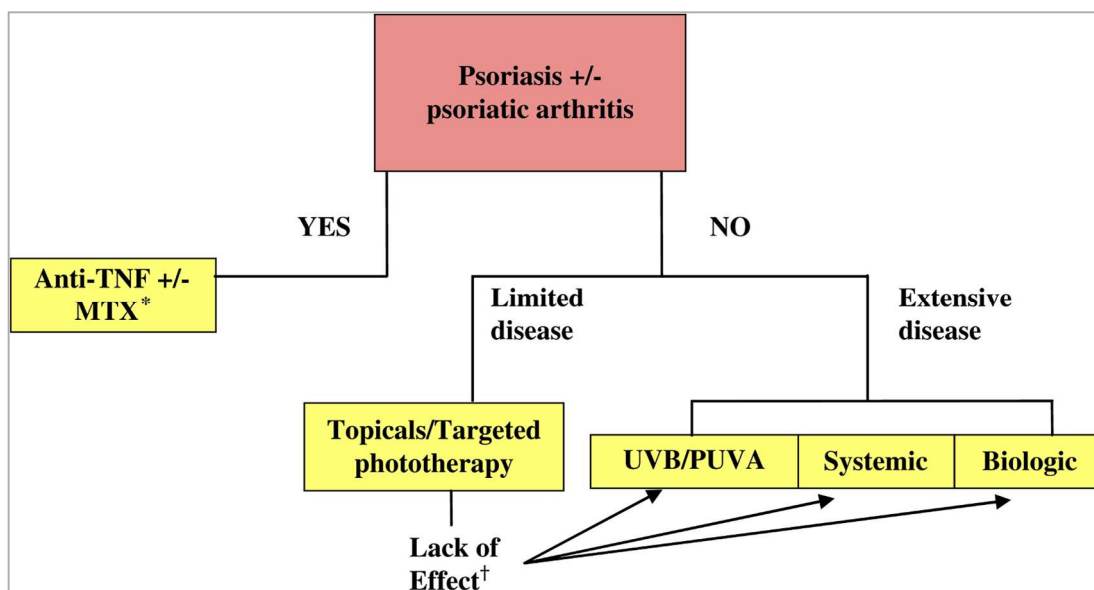


Figura 2 – Nel trattamento dell'artrite psoriasica senza gravi deformità, alterazioni radiografiche o interferenze nelle attività quotidiane, non è automaticamente necessario ricorrere agli inibitori del TNF. Si consiglia l'uso di agenti antinfiammatori non steroidei o la consultazione di un reumatologo per valutare le opzioni terapeutiche, evitando trattamenti sistemici automatici in caso di malattie cutanee limitate. Nel caso di necessità di trattamento, si possono valutare alternative come il metotrexato (MTX) o la terapia PUVA (psoraleni più ultravioletti-A) (Menter et al., 2008).

Mentre i trattamenti topici, come steroidi e analoghi della vitamina D, possono essere indicati per terapie localizzate, spesso non sono sufficienti come monoterapia per coloro che richiedono terapie sistemiche o fototerapie. In questi casi, sono prescritti trattamenti sistemici tradizionali, tra cui metotrexato, ciclosporina, fototerapia UVB a banda stretta o PUVA, oltre a retinoidi orali e nuovi agenti biologici. La scelta del

trattamento dipende dalla gravità dei sintomi e dalla risposta individuale del paziente. L'esposizione ai raggi ultravioletti B (UVB) rappresenta un approccio sicuro, efficace ed economico nel trattamento della psoriasi e dell'artrite psoriasica. È importante notare che l'UVB è più efficace quando utilizzato in una forma specifica, cioè l'UVB a banda stretta (NB-UVB), rispetto all'UVB a banda larga.

Solitamente, per ottenere miglioramenti significativi, sono necessari fino a 20-25 trattamenti di NB-UVB, somministrati 2-3 volte a settimana.

Per quanto riguarda la terapia PUVA (psoraleni più UVA), essa si è dimostrata molto efficace nella maggior parte dei pazienti, offrendo la possibilità di remissioni a lungo termine. Tuttavia, è importante considerare gli effetti collaterali associati a questo trattamento. L'utilizzo prolungato della PUVA nei pazienti di etnia caucasica è stato correlato a un aumento del rischio di carcinoma a cellule squamose e, potenzialmente, di melanoma maligno. Inoltre, la PUVA può indurre il fotoinvecchiamento e altri cambiamenti cutanei, inclusa la comparsa di lentiggini. L'assunzione di psoraleni per via orale può causare nausea e, in particolare, è controindicata durante la gravidanza.

In alternativa, la terapia con NB-UVB rappresenta un'opzione che evita alcuni degli effetti collaterali negativi associati alla PUVA, anche se può risultare leggermente meno efficace. La scelta tra le due opzioni terapeutiche dovrebbe essere valutata attentamente in base alle caratteristiche del paziente e alle sue esigenze specifiche.

Il metotrexato, sebbene dimostri efficacia nella maggior parte dei pazienti, presenta preoccupazioni legate alla sua epatotossicità, rendendolo controindicato in diverse situazioni cliniche. Queste includono la gravidanza, individui con insufficienza renale, epatite o cirrosi, alcolisti, pazienti inaffidabili e quelli con leucemia o trombocitopenia.

La ciclosporina A (CyA), un altro agente immunosoppressore, mostra un'azione rapida ed efficace nella maggior parte dei pazienti. Tuttavia, l'uso a lungo termine è associato a compromissione della funzionalità renale, ipertensione e preoccupazioni riguardo al linfoma e al potenziale aumento delle neoplasie cutanee come effetti avversi noti. Di conseguenza, il CyA è spesso preferito per cicli di breve termine, generalmente limitati a 3-4 mesi. Va sottolineato che esistono numerose interazioni farmacologiche con il CyA, e le linee guida raccomandano la riduzione della dose nei pazienti che sviluppano ipertensione o aumenti della creatinina.

L'acitretina costituisce un agente sistemico efficace nel trattamento della psoriasi e si distingue per il fatto di non agire come immunosoppressore. Tuttavia, va utilizzato con attenzione, poiché è teratogeno e deve essere evitato in donne in gravidanza, in fase di allattamento o che potrebbero concepire entro tre anni dalla sospensione dell'acitretina. Questa restrizione limita significativamente il suo impiego nelle pazienti di sesso femminile in età fertile. Gli effetti collaterali mucocutanei sono comuni, e la possibilità di dislipidemia richiede una gestione attenta, con eventuali riduzioni della dose o l'uso di agenti ipolipemizzanti. Fortunatamente, l'epatotossicità durante la terapia è rara. Spesso, l'acitretina viene impiegata in combinazione con terapie fototerapiche come UVB o PUVA.

Infine, il trattamento di queste condizioni autoimmuni prevede l'utilizzo di agenti biologici, proteine con attività farmacologica estratte da tessuti animali o prodotte tramite tecnologia del DNA ricombinante.

2.2 Terapie sistemiche non biologiche

Le terapie sistemiche non biologiche per la psoriasi e l'artrite psoriasica includono una serie di farmaci che agiscono su tutto il sistema o organismo. Questi trattamenti mirano a controllare l'infiammazione sistemica e i sintomi associati alle condizioni, spesso quando le terapie locali non sono sufficienti, ed includono il metotrexato, la ciclosporina e l'acitretina.

Il metotrexato è attualmente considerato uno standard di riferimento nel trattamento sistemico delle condizioni patologiche, mantenendo la sua rilevanza anche con l'introduzione di terapie biologiche più recenti. Nonostante la disponibilità di opzioni terapeutiche avanzate, il metotrexato rimane il pilastro principale sia come terapia singola che in combinazione con altri farmaci.

Questa molecola, agendo come antimetabolita, è in grado di modulare la psoriasi attraverso l'inibizione della sintesi di DNA e RNA, risultando in una ridotta proliferazione delle cellule della pelle e un controllo dell'infiammazione associata. Il regime terapeutico prevede generalmente l'assunzione settimanale di metotrexato.

Va notato che l'utilizzo prolungato di metotrexato può causare effetti collaterali rilevanti. Tra questi, si segnalano episodi di nausea e un'influenza sulla produzione

ematica, con possibili alterazioni nella conta delle cellule del sangue. Inoltre, l'impiego a lungo termine è associato a un rischio di danni epatici. È fondamentale evitare l'uso di metotrexato in individui con patologie epatiche preesistenti e astenersi dall'assumere alcol durante la terapia. In particolare, le donne in età fertile devono adottare misure contraccettive durante l'assunzione del farmaco e per almeno sei mesi dopo la sua interruzione, data la sua notevole tossicità per il feto in via di sviluppo.

Inizialmente, si riteneva che l'efficacia del metotrexato nella psoriasi derivasse principalmente dalla sua azione antiproliferativa, in particolare attraverso il metabolismo dei folati e l'antagonismo. Tuttavia, studi recenti condotti in vitro hanno rivelato che il metotrexato induce l'inibizione della 5-aminoimidazolo-4-carbossamide leader della ribonucleotide (AICAR) trasformamiliasi, portando all'accumulo di AICAR. Questo accumulo, a sua volta, determina un aumento della concentrazione tissutale di adenosina.

Innanzitutto, l'elevato livello di adenosina nei tessuti spiega le principali proprietà antinfiammatorie del metotrexato, contribuendo all'attenuazione dei sintomi della psoriasi. Questa prospettiva apre nuove vie di comprensione sulle modalità attraverso le quali il metotrexato svolge il suo ruolo terapeutico, andando oltre la sua nota azione antiproliferativa e suggerendo un coinvolgimento più ampio nel controllo dell'infiammazione associata alla psoriasi (Johnston et al., 2005).

Sebbene non siano definiti limiti massimi o dosaggi minimi di metotrexato, generalmente i dosaggi settimanali variano da 7,5 a 25 mg, somministrati per via orale o parenterale (Menter et al., 2009). Nella maggior parte degli studi scientifici, l'approccio comune è stato quello di iniziare con dosi più basse di metotrexato, solitamente 7,5 mg a settimana, e poi aumentare gradualmente la dose in base alla risposta del paziente (Saurat et al., 2008). Tuttavia, in alcuni contesti clinici, si è optato per iniziare con dosi più elevate, comprese tra 0,4 e 0,5 mg per chilogrammo una volta alla settimana, ottenendo un'eccellente efficacia clinica e un profilo di sicurezza positivo (Kumar et al., 2002).

Nonostante l'assenza di studi randomizzati di confronto tra i due schemi posologici, l'avvio del trattamento con la dose più elevata si associa a un controllo più rapido dell'attività della malattia e a una durata della terapia potenzialmente più breve, sebbene ciò possa comportare una dose cumulativa di metotrexato inferiore. È

imperativo minimizzare la dose cumulativa totale di MTX mantenendo al contempo il controllo efficace della malattia e la tolleranza ai farmaci.

La somministrazione intramuscolare rappresenta un'opzione vantaggiosa in caso di intolleranza gastrointestinale alla somministrazione orale o in presenza di preoccupazioni sulla compliance del paziente.

Braun et al. nel 2008 hanno riscontrato che l'uso di MTX iniettabile offre un'efficacia maggiore e una tollerabilità equivalente rispetto alla via orale.

L'opportunità dell'integrazione di acido folico (FA) in associazione con il metotrexato è soggetta a dibattito scientifico. L'uso di FA è generalmente raccomandato per mitigare la tossicità del MTX nei confronti del fegato, delle cellule del sangue e del tratto gastrointestinale. Tuttavia, esistono preoccupazioni riguardo alla potenziale diminuzione dell'efficacia del MTX in presenza di integrazione di FA.

Due studi condotti da Salim et al. (2006) e Chladek et al. (2008) hanno evidenziato una significativa riduzione nell'efficacia del MTX nei casi in cui è stata implementata l'integrazione con FA. Inoltre, una revisione sistematica condotta da Prey e Paul nel 2009 hanno esaminato gli effetti dell'integrazione con acidi grassi essenziali e acido folico sulla tossicità ed efficacia associate al MTX nei processi infiammatori delle malattie. Questa revisione ha concluso che l'integrazione con FA costituisce una misura efficace per ridurre gli effetti avversi epatici.

La ciclosporina A, un inibitore della calcineurina, emerge come la terapia sistemica non biologica più efficace, particolarmente distinta per la sua efficacia superiore rispetto ad altre opzioni. Rappresenta un approccio farmacologico di riferimento in situazioni di resistenza a trattamenti alternativi, fornendo un rapido controllo anche nei casi più gravi di psoriasi (Menter et al., 2008).

La CyA viene somministrata in dosaggi compresi tra 2,5 e 5 mg/kg al giorno. Numerosi studi hanno documentato che il suo utilizzo per un periodo di 12-16 settimane si traduce in un notevole miglioramento della psoriasi, raggiungendo un tasso di successo che varia dall'80% al 90% dei pazienti trattati. La sua efficacia, soprattutto in contesti di resistenza terapeutica, sottolinea il suo ruolo significativo nella gestione della psoriasi, contribuendo a mitigare i sintomi in maniera sostanziale (Faerber et al., 2001).

La ciclosporina ha dimostrato efficacia anche nella gestione della psoriasi infantile (Perrett et al., 2003). Una revisione sull'impiego di questo farmaco nei bambini suggerisce che il profilo degli effetti collaterali risulta simile a quello osservato negli adulti (Dadlani & Orlow, 2005).

Tuttavia, l'utilizzo prolungato della CyA è associato a diversi problemi, tra cui l'induzione di ipertensione, effetti collaterali renali, un aumento dell'incidenza di tumori maligni e la possibilità di riacutizzazione di rimbalzo dopo la sospensione del farmaco. La terapia a lungo termine può provocare danni renali permanenti, con formazione di cicatrici e perdita di funzionalità renale. In particolare, i pazienti trattati con CyA per più di due anni consecutivi presentano un rischio particolarmente elevato di sviluppare danni renali irreversibili (Kanwar et al., 2010).

Al fine di mitigare questa temuta complicazione, si consiglia di somministrare la CyA in cicli intermittenti, limitando la durata massima di ciascun ciclo a 12 settimane. Questa strategia mira a bilanciare gli effetti benefici del farmaco con la necessità di ridurre il rischio di gravi effetti collaterali, specialmente nei pazienti pediatrici (Markham et al., 2002).

Un aspetto di preoccupazione associato alla ciclosporina è l'aumento dell'incidenza dei carcinomi a cellule squamose cutanee, particolarmente evidenti nei pazienti che hanno ricevuto terapie PUVA.

Uno studio di coorte esteso, condotto su oltre 1200 soggetti in trattamento a lungo termine con CyA e seguiti per un periodo di 5 anni, ha rivelato un rischio sei volte superiore di sviluppare tumori cutanei non melanoma,

Recentemente, altri inibitori della calcineurina, tra cui pimecrolimus e voclosporina, hanno suscitato interesse, presentando maggiore efficacia e un profilo degli effetti collaterali migliorato nel trattamento della psoriasi. Il pimecrolimus orale, inizialmente adottato ha dimostrato un'elevata efficacia clinica e una buona tollerabilità. In uno studio ampio e doppio cieco per la determinazione della dose, l'uso di pimecrolimus a dosi di 20 e 30 mg due volte al giorno in pazienti affetti da psoriasi ha causato una significativa riduzione percentuale media del PASI del 51,3% e 54%, rispettivamente, entro la settimana dal basale (Gottlieb et al., 2005).

Questi nuovi inibitori della calcineurina si presentano quindi come opzioni promettenti nel panorama terapeutico della psoriasi, offrendo un equilibrio tra efficacia e sicurezza.

L'acitretina, un retinoide orale, agisce riducendo la proliferazione delle cellule cutanee ed è impiegato nel trattamento della psoriasi grave resistente a trattamenti sistemici non biologici. La somministrazione avviene di norma quotidianamente. Tra gli effetti collaterali associati all'acitretina, vi sono la secchezza e le screpolature delle labbra, nonché la secchezza delle vie nasali; in casi meno frequenti, si possono riscontrare episodi di epatite.

È cruciale sottolineare che l'acitretina può risultare altamente dannosa per lo sviluppo fetale; pertanto, è imperativo che le donne adottino misure contraccettive durante il periodo di assunzione e per almeno tre anni dopo la sua sospensione.

L'acitretina riveste un ruolo significativo, specialmente quando adottata come monoterapia, dimostrando la sua efficacia, in particolare, nel trattamento della psoriasi eritrodermica esfoliativa e della psoriasi pustolosa (Van De Kerkhof, 2006). La sua diffusa utilità emerge soprattutto quando è combinata con la terapia ultravioletta B o PUVA per gestire la psoriasi cronica a placche.

L'approccio combinato non solo potenzia l'efficacia del trattamento ma consente anche di ridurre la frequenza delle sessioni, la durata e le dosi cumulative di UV. Ciò non solo rende il trattamento più efficiente dal punto di vista terapeutico ma contribuisce anche a una gestione più pratica e sicura. La sinergia tra l'acitretina e le terapie fototerapiche rappresenta pertanto un'opzione terapeutica vantaggiosa per i pazienti affetti da psoriasi, offrendo un equilibrio ottimale tra efficacia clinica e sicurezza nell'ambito del trattamento (Lebwohl et al., 2001).

L'utilizzo dell'acitretina emerge come una scelta terapeutica rilevante, offrendo benefici significativi quali la chemioprevenzione delle neoplasie e la sua mancanza di azione come immunosoppressore. Questo la rende particolarmente favorevole per i pazienti affetti da psoriasi e virus dell'immunodeficienza umana (HIV), spesso integrata con farmaci biologici (Gisoni et al., 2008).

Tuttavia, è cruciale considerare gli effetti avversi associati all'acitretina, tra cui il suo potenziale teratogeno, l'insorgenza di iperlipidemia, gli effetti mucocutanei, l'iperostosi idiopatica diffusa, la possibile tossicità epatica (Kanwar et al., 2010).

Per le donne in età infantile, l'isotretinoina può costituire un'alternativa valida, considerando la sua breve emivita e la necessità di mantenere una contraccezione

adeguata ad almeno 1 mese successivo alla cessazione del trattamento. La ponderazione attenta di questi aspetti è essenziale nella gestione clinica di tali pazienti.

2.3 Terapie sistemiche con farmaci biologici

I farmaci biologici costituiscono una categoria di sostanze comprendente diverse proteine ingegnerizzate, concepite per influenzare le reazioni immunitarie del corpo. Questi includono anticorpi, proteine di fusione e citochine ricombinanti. Fondamentalmente, agiscono come "modificatori della risposta biologica," mirando a modulare specifici percorsi fisiologici, soprattutto quelli patologici, che regolano processi immunologici fondamentali. Questi processi includono l'attivazione dei linfociti, l'interazione con le cellule presentanti l'antigene, l'adesione e la migrazione delle cellule endoteliali, e la produzione e l'azione di citochine e chemochine (Kanwar et al., 2010).

La peculiare attrattiva dei prodotti biologici risiede nella loro capacità di esercitare effetti remissivi a lungo termine e, inoltre, potrebbero vantare un profilo di effetti collaterali favorevole. Questi risultati promettenti sono particolarmente rilevanti nella gestione delle malattie infiammatorie della pelle, come la psoriasi, in cui la comprensione avanzata dell'immunopatologia ha guidato lo sviluppo di queste proteine ingegnerizzate. Tuttavia, il loro impatto si estende oltre la dermatologia, abbracciando ambiti quali reumatologia, gastroenterologia e medicina dei trapianti. Questo rapido sviluppo è stato alimentato dalla combinazione di una maggiore conoscenza delle malattie infiammatorie e dagli avanzamenti nella biotecnologia. La loro versatilità li rende fondamentali in diverse discipline mediche, promuovendo un approccio più mirato e personalizzato nella gestione di condizioni complesse (Mustafa & Al-Hoqail, 2013).

Malgrado la possibile confusione derivante dai nomi generici dei prodotti biologici, è stata introdotta una nomenclatura precisa. I nomi generici dei monoclonali chimerici terminano con -ximab, quelli umanizzati terminano con -zumab, mentre gli anticorpi monoclonali umani terminano con -umab. Le proteine di fusione recettore-anticorpo terminano con -cept.

La categorizzazione principale dei prodotti biologici comprende anticorpi monoclonali, proteine di fusione e citochine. Queste molecole interagiscono prevalentemente con le molecole presenti sulla superficie delle cellule del sistema immunitario o con molecole rilasciate dalle cellule infiammatorie (Mustafa & Al-Hoqail, 2013).

Le terapie sistemiche con farmaci biologici includono gli antagonisti del fattore di necrosi tumorale α (anti-TNF- α), antagonisti di IL-12 e IL-23, antagonista di IL-23, antagonisti di IL-17 e antagonista del recettore di IL-17 (Figura 3) (Tabella 1).



Figura 3 – La patogenesi della psoriasi e il targeting terapeutico delle citochine da parte di agenti biologici (Sahu et al., 2022).

Tabella 1 – Scheda farmaci biologici per PsA/PsO

Farmaco	Target farmacologico	Posologia	Indicazioni terapeutiche dermatologiche
Infliximab	TNF- α	Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane.	PsO/PsA
Etanercept	TNF- α	25 milligrammi due volte settimanali o 50 milligrammi una volta alla settimana.	PsO/PsA
Adalimumab	TNF- α	10 kg fino a < 30 kg (20 mg a settimane alterne) ≥ 30 kg (40 mg a settimane alterne)	PsO
Certolizumab	TNF- α	La dose iniziale per gli adulti con artrite psoriasica è di 400 mg somministrati alle settimane 0, 2 e 4.	PsO/PsA
Golimumab	TNF- α	50 mg una volta al mese; 100 mg nei pazienti con peso > a 100 kg che non raggiungono una risposta clinica adeguata dopo 3 o 4 dosi.	PsA

Ustekinumab	IL12/IL23	peso corporeo è compreso tra 60 kg e 100 kg, la dose raccomandata è di 45 mg di ustekinumab. Se il peso supera i 100 kg, la dose raccomandata è di 90 mg	PsO/PsA
Guselkumab	IL23	100 mg da somministrare mediante iniezione sottocutanea alla settimana 0 e alla settimana 4, seguita da una dose di mantenimento ogni 8 settimane	PsO/PsA
Tildrakizumab	IL23	300 mg mediante iniezione sottocutanea alle settimane 0 e 4, e, successivamente, ogni 12 settimane	PsO
Risankizumab	IL23	150 milligrammi devono essere iniettati tramite iniezione sottocutanea alla settimana 0, alla settimana 4 e successivamente ogni 12 settimane. Questa somministrazione può essere eseguita tramite due iniezioni separate con siringhe prefilled da 75 milligrammi ciascuna oppure	PsO

		con una sola iniezione utilizzando una penna prefilled o una siringa prefilled da 150 milligrammi	
Secukinumab	IL17	iniezione sottocutanea, richiede una dose iniziale settimanale di 300 milligrammi alle settimane 0, 1, 2 e 3, seguita da un dosaggio mensile di mantenimento dalla settimana 4. Ogni dose di 300 milligrammi viene iniettata con due iniezioni sottocutanee da 150 milligrammi ciascuna	PsO/PsA
Ixekizumab	IL17	Una dose iniziale di 60 milligrammi viene somministrata tramite iniezione sottocutanea alla settimana 0, seguita da dosi di 80 milligrammi alle settimane 2, 4, 6, 8, 10 e 12. Successivamente, è prevista una dose di mantenimento di 80 milligrammi ogni 4 settimane tramite iniezione sottocutanea	PsO
Bimekizumab	IL17	320 mg (somministrata	PsO

		mediante 2 iniezioni sottocutanee da 160 mg ciascuna) alle settimane 0, 4, 8, 12, 16 e successivamente ogni 8 settimane	
Brodalumab	IL17	210 milligrammi saranno somministrati tramite iniezione sottocutanea durante le prime tre settimane, seguiti poi da ulteriori 210 milligrammi ogni due settimane	PsO
Abatacept	CTLA-4	Meno di 60 kg (500 mg) Tra 60 kg e 100 kg (750 mg) Più di 100 kg (1.000 mg)	PsA

2.3.1 Infliximab, Etanercept e Adalimumab

La classe di farmaci biologici nota come inibitori del TNF- α comprende infliximab, etanercept e adalimumab. Questi agenti agiscono a livello delle citochine, mirando a ridurre i livelli di TNF- α prodotto da macrofagi, monociti, linfociti T, cheratinociti e cellule dendritiche (Pirzada et al., 2007). La presenza elevata di TNF- α è riscontrabile nelle placche attive, nel siero e nei fluidi sinoviali dei pazienti con psoriasi, promuovendo l'infiammazione attraverso l'attivazione del fattore nucleare KB, e l'up-regolazione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali. Il blocco del TNF- α inibisce quindi la via infiammatoria centrale per lo sviluppo della malattia psoriasica. Va notato che la funzione del TNF- α dovrebbe teoricamente compromettere la difesa dell'organismo contro le infezioni, poiché questa citochina è coinvolta nell'immunità innata dell'organismo e nella distruzione delle cellule tumorali mediata dai linfociti CD8⁺ (Menter et al., 2005).

L'impiego degli agenti anti-TNF- α è associato a segnalazioni di casi di infezioni opportunistiche, malattie granulomatose e riattivazione dell'epatite B. Un'analisi suggerisce che i pazienti trattati con infliximab e adalimumab potrebbero presentare tassi di infezione più elevati rispetto a coloro che assumono etanercept. Nonostante un incremento del rischio di tumori maligni in questa popolazione, uno studio condotto dalla Food and Drug Administration (FDA) ha concluso che il rischio di linfoma non è aumentato con l'uso di agenti anti-TNF- α (Pirzada et al., 2007).

Tra gli eventi avversi gravi rilevati con questa classe di farmaci biologici, si segnalano l'esacerbazione dell'insufficienza cardiaca e la comparsa di malattie demielinizzanti in pazienti predisposti. È importante notare che il trattamento con tali agenti può scatenare riacutizzazioni della psoriasi. Questi effetti devono essere attentamente valutati e considerati nella gestione clinica di pazienti che ricevono terapie anti-TNF- α (Nast et al., 2007).

Etanercept, è una proteina di fusione anticorpale recettoriale che combina la regione Fc IgG1 umana con due recettori di tipo II del fattore di necrosi tumorale. A differenza di altri agenti anti-TNF- α che si legano al TNF- α solubile e transmembrana, etanercept è in grado di legarsi sia al TNF- α solubile che al TNF- β , entrambi coinvolti nella formazione del granuloma (da Silva et al., 2002).

Etanercept è approvato per il trattamento di diverse condizioni, tra cui l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, l'artrite reumatoide giovanile e la spondilite anchilosante.

Il regime posologico raccomandato per etanercept consiste in una somministrazione sottocutanea di 50 mg due volte a settimana per le prime 12 settimane, seguita da 50 mg sottocutanei settimanali. L'interruzione del trattamento è consigliata se i pazienti non raggiungono una risposta PASI 50 entro la settimana 12 (Chren et al., 1996).

L'infliximab rappresenta un anticorpo monoclonale chimerico di classe IgG1 con specificità anti-TNF- α . La sua azione non si limita alla neutralizzazione del TNF- α solubile, ma si estende anche al legame con il TNF- α transmembrana. Tale interazione induce la fissazione del complemento e attiva la citolisi mediata da anticorpi (Menter et al., 2005).

Il meccanismo sottostante l'efficacia terapeutica di infliximab presenta ancora alcune sfide di comprensione. Tuttavia, è stato ipotizzato che la sua azione implichi la

sospensione dell'attività proinfiammatoria del fattore di necrosi tumorale alfa attraverso il legame con le molecole di TNF- α solubili e transmembrana presenti nel plasma e nel tessuto infiammato. Questo legame impedisce al TNF- α associato a infliximab di interagire con il suo recettore, limitando così la cascata infiammatoria. Oltre a questa neutralizzazione diretta del TNF- α , infliximab può anche influenzare indirettamente la sua attività biologica: impedisce la formazione del trimero biologicamente attivo, prevenendo l'associazione dei monomeri di TNF- α , e può legarsi al complesso recettore TNF- α /TNF- α , interrompendo l'attivazione delle cellule coinvolte nel processo infiammatorio. Questi meccanismi si combinano per modulare la risposta infiammatoria e spiegano, almeno in parte, l'efficacia clinica osservata con l'uso di infliximab nel trattamento di diverse condizioni infiammatorie (Gottlieb et al., 2003).

Adalimumab, è un anticorpo monoclonale IgG1 completamente umano che agisce contro il TNF- α . Al pari dell'infliximab, adalimumab è in grado di mediare la citolisi indotta dal complemento quando si lega al TNF- α transmembrana. Questa capacità conferisce al farmaco un profilo di azione significativo nella regolazione delle risposte infiammatorie mediata dal TNF- α (Gottlieb et al., 2003).

Adalimumab ha ottenuto l'approvazione per il trattamento della psoriasi a placche cronica, da moderata a grave, rappresentando una valida opzione terapeutica. La sua approvazione da parte della FDA si estende anche al trattamento di patologie quali l'artrite psoriasica, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante e il morbo di Crohn, sottolineando la sua versatilità nell'affrontare diverse condizioni immunomediate (Gordon et al., 2003).

Per il trattamento della psoriasi, il dosaggio raccomandato di adalimumab consiste in 40 mg somministrati mediante iniezione sottocutanea ogni 2 settimane. Questa modalità di somministrazione e dosaggio specifico è stata stabilita sulla base di studi clinici e protocolli terapeutici approfonditi, garantendo un approccio efficace e mirato nel gestire la psoriasi in specifiche categorie di pazienti.

2.3.2 Certolizumab

Certolizumab (CZP) rappresenta un frammento di anticorpo Fab monovalente umanizzato, modificato con l'aggiunta di polietilenglicole (PEG), progettato per inibire il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) in maniera dipendente dalla dose. Questa modalità di azione conferisce a CZP una struttura distintiva rispetto agli altri prodotti biologici. Le sue sei indicazioni approvate includono la malattia di Crohn, l'artrite reumatoide, l'artrite psoriasica, la spondilite anchilosante, la spondiloartrite assiale non radiografica e la psoriasi a placche di gravità moderata a grave. In particolare, è stato condotto un follow-up di sicurezza prolungato fino a sette anni su pazienti affetti da malattia di Crohn trattati in modo continuativo con CZP (Brownstone et al., 2021).

Riconosciuto come trattamento di prima linea per l'artrite psoriasica dall'American College of Rheumatology, certolizumab pegol è approvato dalla FDA per inibire la distruzione articolare ed erosioni ossee.

Attualmente, il certolizumab pegol presenta una carenza di dati riguardanti la sicurezza a lungo termine per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave, se confrontato con altri agenti terapeutici. I dati più estesi sulla sicurezza riguardano un periodo di osservazione di tre anni.

2.3.3 Golimumab

Il golimumab è un anticorpo monoclonale umano progettato per agire specificamente sul TNF- α .

Caratterizzato da Shealy et al. nel 2010, il golimumab è un anticorpo monoclonale umano ricombinante appartenente alla sottoclasse IgG1 κ , composto da due catene pesanti di circa 50 kDa ciascuna e due catene leggere di circa 24 kDa ciascuna, inoltre presenta una struttura con 16 legami disolfuro e contiene due N-glicani.

Il golimumab si lega con alta affinità e specificità sia alla forma solubile che a quella transmembrana del TNF- α , neutralizzando la sua bioattività e interrompendo l'interazione con i recettori di superficie cellulare del TNF- α . È stato dimostrato che il legame del TNF- α umano da parte del golimumab neutralizza l'espressione delle molecole di adesione, quali l'E-selectina, la molecola di adesione delle cellule

vascolari e la molecola di adesione intercellulare, indotta dal TNF- α sulle cellule endoteliali umane (Xu et al., 2009).

2.3.4 Ustekinumab

Ustekinumab, un anticorpo monoclonale umano di classe IgG1, è progettato per inibire specificamente la subunità proteica condivisa p40 di IL-12 e IL-23 (Leonardi et al., 2008). Questo agisce impedendo l'azione di queste citochine, che sono secrete dalle cellule dendritiche mieloidi dopo l'attivazione e la differenziazione delle cellule T naive in cellule Th1 e Th17. A differenza dei farmaci biologici precedenti, ustekinumab mira in modo specifico alle vie IL-12/Th1 e IL-23/Th17, ritenute cruciali nella patogenesi della psoriasi.

Questo nuovo approccio nel modulare il sistema immunitario rappresenta una promettente strategia nello sviluppo dei trattamenti per la psoriasi. Due studi di fase III condotti su pazienti affetti da psoriasi hanno evidenziato che il trattamento con ustekinumab a una dose di 90 mg settimanali alla settimana 0 e 4 ha portato a significative risposte PASI75 alla settimana 12, con percentuali del 66,4% e del 75,7%, rispetto al 3,1% e al 3,7% riscontrato nel gruppo placebo (Papp et al., 2008).

In studi successivi, ustekinumab ha dimostrato una significativa prolungata sopravvivenza al farmaco rispetto a tre agenti anti-TNF- α . Questi risultati suggeriscono che ustekinumab potrebbe offrire un vantaggio in termini di persistenza del trattamento rispetto ad altri agenti anti-TNF- α nella pratica clinica quotidiana (Warren et al., 2015).

Il monitoraggio a lungo termine, da 3 a 5 anni, suggerisce un profilo di sicurezza potenzialmente favorevole di ustekinumab in confronto agli inibitori del TNF- α , senza un aumento significativo del rischio di infezioni gravi e tumori maligni rispetto al placebo (Gniadecki et al., 2015). Tuttavia, tra gli eventi avversi gravi elencati per ustekinumab, rientrano infezioni, come la tubercolosi, e tumori maligni.

Il rischio di tubercolosi è associato al deficit genetico di IL-12/IL-23, ma si è manifestato in modo limitato, come dimostrato da un singolo caso clinico e uno studio su pazienti taiwanesi con psoriasi (Lynch et al., 2017). Gli effetti collaterali più comuni

del farmaco comprendono nasofaringite, infezioni del tratto respiratorio superiore, mal di testa e affaticamento.

2.3.5 Guselkumab

Guselkumab è un anticorpo monoclonale somministrato per via sottocutanea con elevata affinità e specificità per IL-23. Si lega selettivamente alla subunità p19 di IL-23, prevenendo l'interazione con il suo recettore cellulare.

Ciò blocca l'attivazione della via di segnalazione mediata da IL-23 e l'emissione di citochine proinfiammatorie. Analizzando campioni bioptici cutanei di pazienti con psoriasi a placche moderata-grave, una singola dose di guselkumab (10-300 mg) ha mostrato significative riduzioni ($p < 0,05$) dell'espressione delle cellule T, rispetto al basale, nella conta delle cellule dendritiche infiammatorie e nello spessore epidermico entro la settimana 12 (Sofen et al., 2014).

Guselkumab, ha dimostrato riduzioni significative ($p < 0,05$) dei livelli sierici di IL-17A, IL-17F e IL-22 rispetto al basale alla settimana 1 e 12 nei pazienti con risposta positiva (PASI 50). In studi di fase II e III, guselkumab ha inibito efficacemente queste citochine rispetto al placebo, con risultati superiori rispetto a adalimumab (Al-Salama & Scott, 2018).

2.3.6 Tildrakizumab

Tildrakizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato altamente selettivo progettato per agire specificamente sulla subunità p19 dell'IL-23, una citochina fondamentale per le cellule Th17, bloccando efficacemente il legame dell'IL-23 al recettore IL-23R (Bangert & Kopp, 2018). Questo meccanismo d'azione riduce significativamente la segnalazione intracellulare coinvolta in varie cellule del sistema immunitario, scongiurando così l'attivazione di IL-17 e i connessi effetti proinfiammatori (Kopp et al., 2015). Tildrakizumab è stato oggetto di numerosi studi clinici di Fase I, II e III (Bangert & Kopp, 2018), ottenendo l'approvazione sia dalla FDA che dall'EMA per il trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave in pazienti che richiedono terapia sistemica.

2.3.7 Risankizumab

Risankizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 che prende di mira selettivamente la subunità p19 dell'IL-23. Viene somministrato ad una dose di 150 mg (due siringhe da 75 mg) per via sottocutanea alla settimana 0 e alla settimana 4, seguita da una dose di mantenimento di 150 mg ogni 12 settimane. La sua unica indicazione attualmente approvata dalla FDA è per la psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti (Brownstone et al., 2021).

Sebbene i dati disponibili sulla sicurezza a lungo termine non siano così lunghi come quelli degli agenti più vecchi, sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine che dimostrano che risankizumab è sicuro e ben tollerato a 58 mesi (Gordon et al., 2020).

2.3.8 Secukinumab

Secukinumab, il primo inibitore dell'IL-17A, ha ottenuto l'approvazione nel 2015 per trattare pazienti con psoriasi. Circa un anno dopo, la sua approvazione si è estesa anche al trattamento dell'artrite psoriasica. Questo anticorpo monoclonale IgG1 anti-IL-17A è completamente umano, che mira e neutralizza IL-17A in modo selettivo. La famiglia di citochine IL-17 include sei membri, da IL-17A a IL-17F. Entrambe le IL-17A e IL-17F sono prodotte da cellule Th17 e altre cellule immunitarie, e l'IL-17A è significativamente più potente dell'IL-17F, mentre l'eterodimero IL-17A/IL-17F mostra un'attività intermedia (Kirkham et al., 2014).

Studi comparativi hanno evidenziato la superiorità di secukinumab rispetto a etanercept e ustekinumab (Blauvelt et al., 2017). Pur registrando una piccola differenza nella risposta PASI75 tra secukinumab e ustekinumab, si osservava una marcata disparità nelle percentuali di pazienti che raggiungevano una risposta \geq PASI90.

2.3.9 Ixekizumab

Ixekizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato di classe IgG4 anti-IL-17A, è stato approvato dalla FDA nel 2016 per il trattamento della psoriasi. Attualmente, non ha

ancora ottenuto l'approvazione per l'artrite psoriasica, ma è oggetto di sviluppo clinico in questa direzione.

Il regime di trattamento con ixekizumab, inizialmente con 160 mg seguiti da 80 mg ogni due settimane, ha mostrato risposte PASI75 notevolmente superiori rispetto al placebo e all'etanercept alla settimana 12, con percentuali dell'87,3% e dell'89,7%, rispettivamente, in confronto al 7,3% e 2,4% del placebo e al 53,4% e 41,6% di etanercept.

I dati combinati a lungo termine provenienti dagli studi di fase III (UNCOVER 2 e 3) e da un ulteriore studio di fase III (UNCOVER 1), pubblicati nel 2016, hanno confermato che oltre il 70% dei pazienti ha mantenuto risposte al trattamento (PASI75 per UNCOVER 1 e 2 e PASI90 per UNCOVER 3) fino alla settimana 60, seguendo un regime di ixekizumab a 80 mg ogni 4 settimane come dose di estensione (Gordon et al., 2016). Ulteriori dati, provenienti da studi di fase III su ixekizumab, hanno evidenziato l'efficacia del farmaco. In particolare, è stato dimostrato che risulta efficace nei pazienti non responsivi a etanercept. Il trattamento con ixekizumab ha inoltre dimostrato miglioramenti significativi nelle aree psoriasiche difficili da trattare, come mani e piedi. Un aspetto rilevante è la migliorata produttività lavorativa, evidenziata attraverso il punteggio Work Productivity and Activity Impairment Psoriasis. Queste analisi approfondite rafforzano l'efficacia e la versatilità di ixekizumab come trattamento per la psoriasi (Armstrong et al., 2016).

2.3.10 Bimekizumab

Bimekizumab è un nuovo anticorpo monoclonale IgG che si lega a una regione peptidica condivisa da IL-17A e IL-17F (Blauvelt et al., 2020). I dati degli studi clinici BE VIVID hanno dimostrato livelli superiori di risposta clinica con bimekizumab rispetto a ustekinumab. Dopo una dose, è stata osservata una risposta più rapida con bimekizumab rispetto a ustekinumab dove, alla settimana 4, il 76,9% dei pazienti nel gruppo bimekizumab ha raggiunto PASI 75 contro il 15,3% nel gruppo ustekinumab (Reich et al., 2020). Le risposte cliniche con bimekizumab sono durate fino alla settimana 52 dove, PASI 90 è stato raggiunto nell'81,6% dei pazienti con

bimekizumab rispetto al 55,8% dei pazienti con ustekinumab. Non è ancora stato approvato dalla FDA per il trattamento della psoriasi a placche.

La famiglia dei recettori IL-17 comprende cinque subunità recettoriali IL-17RA-IL-17RE.

2.3.11 Brodalumab

Brodalumab, un anticorpo monoclonale IgG2 anti-IL-17RA completamente umano, blocca membri della famiglia IL-17 (IL-17A, IL-17A/F, IL-17F, IL-17C e IL-17E) che agiscono tramite IL-17RA.

A differenza di secukinumab e ixekizumab, che mirano solo a IL-17A, la capacità di brodalumab di bloccare più citochine (IL-17) può contribuire a una maggiore efficacia nella psoriasi. Approvato dalla FDA nel febbraio 2017, l'etichetta di brodalumab include un avvertimento sulla possibile ideazione suicidaria. Il farmaco è disponibile tramite il Programma Siliq REMS. Dati sulla sicurezza a lungo termine sono limitati per gli inibitori dell'IL-17, richiedendo sorveglianza post-marketing.

2.3.12 Abatacept

Abatacept, noto anche come BMS-188667 o CTLA4Ig, è un altro farmaco biologico che agisce come un modulatore selettivo dell'attivazione e della costimolazione dei linfociti T. Questo farmaco è stato approvato dalla Food and Drug Administration per il trattamento di prima linea dell'artrite reumatoide da moderata a grave e dell'artrite idiopatica giovanile da moderata a grave, poiché ha dimostrato un'elevata efficacia nel trattamento di queste malattie che coinvolgono i linfociti T (Genovese et al., 2005; Kremer et al., 2005).

L'attivazione dei linfociti T inizia quando il recettore delle cellule T riconosce un antigene presentato da una cellula che presenta l'antigene tramite il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC). Tuttavia, per una piena attivazione, è necessario un secondo segnale di costimolazione. Senza questo segnale, la cellula T diventa

anergica. Questo secondo segnale può essere fornito dal legame tra CD28 sulla superficie delle cellule T e CD80 o CD86 sulla superficie delle cellule presentanti l'antigene.

Il citotossico associato ai linfociti T-4 (CTLA-4) è un regolatore naturale delle cellule T attivate, che si lega a CD80 e CD86 con una maggiore affinità rispetto a CD28. Questo riduce la costimolazione e di conseguenza l'attivazione delle cellule T.

Abatacept è una proteina di fusione ricombinante completamente umana, che consiste nel dominio extracellulare di CTLA-4 umano e in una parte modificata Fc di IgG1 umana. È il primo di una nuova classe di farmaci che inibiscono competitivamente l'interazione tra CD28 e CD80/86, legandosi a CD80 e CD86 (Pieper et al., 2013).

2.4 Biosimilari

La scadenza dei brevetti per farmaci biologici come infliximab ed etanercept ha incentivato diverse aziende a produrre i biosimilari (Fiorino et al., 2014). Secondo l'EMA, un biosimilare è un medicinale biologico simile a uno già autorizzato, denominato medicinale di riferimento. L'unico vantaggio dei biosimilari rispetto alle molecole originator è il costo inferiore, particolarmente rilevante per migliorare l'accesso a terapie biologiche onerose. Si prevede che biosimilari e prodotti di riferimento abbiano lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia degli originator. L'EMA stabilisce che lo sviluppo dei biosimilari deve soddisfare il concetto di comparabilità. La dimostrazione di biosimilarità si discosta notevolmente dall'approvazione di farmaci generici, dove l'equivalenza farmacocinetica è l'unica necessità. Per i biosimilari, è essenziale una caratterizzazione fisico-chimica e biologica approfondita, affrontando le sfide strutturali, funzionali e di immunogenicità prima delle sperimentazioni su efficacia e sicurezza.

Sia l'EMA che la Food and Drug Administration richiedono studi randomizzati e controllati per stabilire l'equivalenza clinica tra biosimilari e agenti di riferimento. Tuttavia, gli eventi avversi rari e le questioni relative all'efficacia e alla sicurezza a lungo termine saranno valutati principalmente attraverso la sorveglianza post-marketing. L'approvazione di un biosimilare per un'indicazione terapeutica non clinicamente valutata può avvenire mediante l'estrapolazione di dati analitici e clinici,

a condizione che l'agente di riferimento sia già approvato. Sebbene studi clinici separati per diverse indicazioni terapeutiche siano preferibili, possono aumentare i costi dei biosimilari. Pertanto, un robusto registro post-approvazione diventa cruciale per valutare l'efficacia e la sicurezza dei biosimilari (Gisoni et al., 2017).

La Società Italiana di Dermatologia (SIDeMaST) e la Società Italiana dei Dermatologi Ospedalieri (ADOI) hanno implementato un registro online (www.psobiosimilars.it) per acquisire dati sull'efficacia e la sicurezza dei biosimilari nei pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica.

La biosimilarità implica l'intercambiabilità e l'estrapolazione, consentendo il passaggio tra molecole simili e l'utilizzo in tutte le malattie per le quali è indicato il prodotto di riferimento. Attualmente, la limitata disponibilità di dati sul passaggio a biosimilari, in termini di mantenimento della risposta e sicurezza, può essere affrontata attraverso l'analisi dei registri. La corretta nomenclatura dei biosimilari è di cruciale importanza per identificare precisamente le molecole utilizzate. L'utilizzo concomitante della denominazione comune internazionale e della denominazione commerciale facilita l'identificazione, soprattutto ai fini della farmacovigilanza. Attualmente in Italia, sono disponibili diversi biosimilari tra cui CT-P13, biosimilare di infliximab, biosimilare di etanercept e biosimilari di Humira®, tra cui ABP501 (Amgevita®), SB5 (Imraldi®), e GP2017 (Hyrimoz®),

Per infliximab-Remsima® e Inflectra® (CT-P13), sono stati condotti due studi, il PLANETAS68 e 69 (fase I) e il PLANETRA70 e 71 (fase III). Il trial PLANETRA sulla performance clinica ha coinvolto 606 pazienti con risposta inadeguata al metotrexato. I risultati hanno evidenziato la parità tra i due farmaci sia in relazione all'ACR20 (un indice utilizzato nella valutazione della risposta al trattamento nelle malattie reumatiche) alla settimana 30 che per quanto concerne la sicurezza. L'efficacia e la sicurezza sono state mantenute durante il periodo di follow-up di due anni. Per il secondo biosimilare di infliximab, Flixabi® (SB2), la similitudine è stata attestata in relazione al parametro ACR 20 alla trentesima settimana attraverso uno studio di fase III coinvolgente 584 pazienti con artrite reumatoide di gravità moderata-severa, nonostante trattamenti precedenti con metotrexato. Le prove sulla sicurezza hanno altresì dimostrato la sovrapponibilità tra SB2 e il prodotto originale (eventi

correlati al trattamento pari rispettivamente al 55,2% e al 58,2%; RR=0,95 IC 95%: 0,82-1,09) (Choe et al., 2017).

Per etanercept-Benepali® (SB4), la comparabilità è stata dimostrata tramite uno studio di fase III, SB4-G31-RA73, coinvolgente 596 pazienti con artrite reumatoide severa resistente al metotrexato. L'ACR20 e il profilo di sicurezza sono risultati sovrapponibili al farmaco di riferimento. Nel caso di etanercept-Erelzi® (GP2015), la comparabilità è stata confermata dallo studio EGALITY su 531 pazienti con psoriasi a placche.

Dopo 12 settimane di trattamento, si è evidenziata una differenza di PASI 75 simile all'originale. I pazienti con una risposta di almeno il 50% (PASI50) sono stati rirandomizzati, mostrando tassi di risposta ed eventi avversi sovrapponibili tra i gruppi fino alla settimana 30. Per ABP501, noto come adalimumab-Amgevita®75, oltre all'analisi dell'efficacia in soggetti con artrite reumatoide, è stato eseguito uno studio RCT di fase III su 350 individui con psoriasi moderata-severa, nonostante trattamenti precedenti con almeno un farmaco antireumatico convenzionale (cDMARD). L'indagine ha confermato la similitudine con l'originale in termini di riduzione del punteggio PASI dopo 16 settimane (80,9% vs 83,1%, $p < 0,05$). Le percentuali di risposta al trattamento, con raggiungimento di PASI 90 e 100, sono risultate sovrapponibili tra i due gruppi. Anche in termini di sicurezza, i due trattamenti hanno mostrato comparabilità. Questo risultato si estende anche ai pazienti che sono passati dall'originale al biosimilare (Papp et al., 2017).

Adalimumab-Imraldi® (SB5) (Weinblatt et al., 2018) ha evidenziato sovrapponibilità in termini di efficacia e sicurezza rispetto all'originale in uno studio clinico su 544 pazienti con artrite reumatoide. La similitudine tra adalimumab-Hyrimoz® e l'originator è stata confermata in un gruppo di 465 pazienti affetti da psoriasi a placche (Blauvelt et al., 2018). Questa congruenza è emersa sia nella percentuale di pazienti che hanno raggiunto un miglioramento del 75% secondo l'indice PASI alla settimana 16, sia nella consistenza degli effetti positivi nel tempo. Tale uniformità è stata evidenziata fino alla settimana 51, dopo diversi switch avvenuti tra le settimane 17 e 35, sottolineando la comparabilità tra i due trattamenti nel contesto della psoriasi cutanea.

CAPITOLO 3 – INTERCAMBIABILITÀ E SOSTITUIBILITÀ AUTOMATICA TRA BIOLOGICI ORIGINATOR E BIOSIMILARI

3.1 Definizione di switch, swap, intercambiabilità e sostituzione automatica

Lo switch farmacologico rappresenta una pratica comune in cui il medico, sulla base delle esigenze cliniche del paziente, opta per sostituire un farmaco con un altro che mira agli stessi obiettivi terapeutici. Questa decisione può derivare da diversi fattori, tra cui la risposta individuale del paziente al trattamento o l'accessibilità ai farmaci sul mercato. D'altro canto, il termine swap si riferisce alla pratica di sostituzione di un farmaco biologico con un altro appartenente a una classe farmacologica differente.

L'intercambiabilità tra farmaci si riferisce alla proprietà di un farmaco di essere sostituito con un altro farmaco equivalente e intercambiabile, mantenendo gli stessi effetti clinici desiderati. Questo concetto è fondamentale per garantire una terapia efficace e sicura, consentendo ai pazienti di avere accesso a una varietà di opzioni terapeutiche che possono essere utilizzate in modo flessibile, a seconda delle loro esigenze e delle eventuali restrizioni di disponibilità dei farmaci.

Infine, il concetto di sostituibilità automatica si verifica quando il farmacista, in assenza di consultazione preventiva con il medico, decide di somministrare un farmaco in sostituzione di un altro farmaco equivalente e intercambiabile. Questa pratica è regolamentata da linee guida specifiche e deve essere eseguita con cautela per garantire la sicurezza e l'efficacia del trattamento del paziente (European Commission, 2016).

3.2 Intercambiabilità dei biosimilari e sostituibilità automatica: la prospettiva regolamentare

I criteri stabiliti dalla FDA per dimostrare l'intercambiabilità sono più rigorosi rispetto a quelli per la biosimilarità. Per ottenere la designazione di intercambiabilità negli Stati Uniti, lo sponsor deve dimostrare che il biosimilare possa produrre risultati clinici

equivalenti al prodotto di riferimento in un determinato paziente e che il rischio di sicurezza o di riduzione dell'efficacia derivante dall'alternanza tra il biosimilare e il prodotto di riferimento sia accettabile (FDA, 2019). Nonostante la FDA abbia l'autorità di concedere la designazione di intercambiabilità, la decisione sull'effettiva implementazione della sostituibilità automatica a livello di farmacia è delegata ai singoli stati, poiché non esiste un mandato federale in merito (Derbyshire, 2015; 2017). L'EMA invece, definisce l'intercambiabilità come la capacità di sostituire un farmaco con un altro che dovrebbe avere lo stesso effetto clinico. Questo implica la possibilità di utilizzare un biosimilare al posto del suo prodotto di riferimento, o viceversa. La sostituzione può avvenire su decisione del medico (cambio) o del farmacista (sostituibilità automatica). La decisione sull'ammissibilità dell'uso intercambiabile e sulla sostituibilità automatica tra il farmaco biologico di riferimento e il biosimilare viene presa a livello nazionale. Ad esempio, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), come espresso nel secondo Position Paper sui Farmaci Biosimilari, considera i biosimilari prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori (cosiddetto "switch"), tanto per i pazienti avviati per la prima volta al trattamento quanto per quelli già in terapia (Addis, 2018).

In Australia, i farmaci sono approvati dalla Therapeutic Goods Administration (TGA), la quale tuttavia non definisce né valuta l'intercambiabilità, rimettendosi al Comitato consultivo sui benefici farmaceutici (PBAC), un organismo nominato dal governo incaricato di raccomandare i farmaci per il rimborso e di emanare politiche relative all'assorbimento dei biosimilari. PBAC non utilizza specificamente il termine "intercambiabilità". Piuttosto, i biosimilari possono essere sostituiti con un originator (o viceversa) a livello farmaceutico in consultazione con il paziente piuttosto che con il medico (Australian Government Department of Health). Tuttavia, anche se un biosimilare è stato segnalato, il prescrittore può indicare che "la sostituzione non è consentita". In tali circostanze, il farmacista deve dispensare il farmaco prescritto o è altrimenti legalmente obbligato a contattare il prescrittore.

La pratica sostitutiva nei medicinali è regolamentata a livello nazionale, e per quanto riguarda i medicinali biologici, è generalmente vietata o fortemente scoraggiata nella maggior parte dei Paesi europei. Ad esempio, in Spagna è vietata per legge, mentre in Italia e nel Regno Unito è sconsigliata. In Spagna, la sostituzione automatica non è

permessa secondo le normative vigenti (Rémuzat et al., 2017; Macaulay & Hugon, 2018). Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) si oppone alla sostituibilità automatica, come confermato nel suo secondo documento di sintesi (AIFA, 2018). Nel Regno Unito, il Servizio Sanitario Nazionale (NHS) ha aggiornato le linee guida nel maggio 2019 per promuovere l'uso sicuro, efficace e coerente di tutti i medicinali biologici, inclusi i biosimilari, ma continua a vietare la sostituzione automatica (NHS, 2019). In Germania, la legge GSAV prevede la creazione di un elenco di biosimilari sostituibili per i farmacisti, previa approvazione dell'intercambiabilità da parte della G-BA. Queste disposizioni entreranno in vigore entro il 16 agosto 2022.

Negli Stati Uniti, la valutazione dell'intercambiabilità dei biosimilari è condotta dalla FDA, seguendo le linee guida pubblicate nel maggio 2019 (FDA, 2019).

Secondo il *Biologics Price Competition and Innovation (BPCI)*, i prodotti intercambiabili possono essere automaticamente sostituiti, sebbene al momento nessun biosimilare abbia ancora ricevuto l'approvazione come prodotto intercambiabile. La maggior parte degli stati, inclusa Porto Rico, ha già promulgato leggi che consentono la sostituzione a livello farmaceutico (FDA, 2019). Tuttavia, le condizioni e i requisiti per tale sostituzione, come la dispensazione del prodotto più economico o la notifica della sostituzione, variano da uno Stato all'altro (Cauchi, 2016; Yamauchi et al., 2019).

CAPITOLO 4 – LO SWITCH MEDICO E NON MEDICO

4.1 Definizione di switch medico e non medico

La pratica comune di switch farmacologico, noto anche come *drug switching*, è ampiamente utilizzata nella gestione delle malattie croniche e si riferisce alla sostituzione di un medicinale con un altro.

Lo switch medico indica il passaggio o la modifica di un trattamento dietro suggerimento medico, a causa di una varietà di fattori, tra cui risposte del paziente al trattamento, nuove evidenze scientifiche, complicanze mediche, rischi per il paziente, o altre considerazioni cliniche.

Lo switch non medico si riferisce invece a una modifica o un cambiamento che avviene al di fuori del contesto medico o clinico. Questo tipo di switch può riguardare, ad esempio, cambiamenti di preferenze personali, scelte di stile di vita, decisioni finanziarie, modifiche organizzative o di routine, e altre decisioni che non sono direttamente correlate a questioni mediche o di salute. Questo cambio avviene per ragioni estranee alla valutazione di efficacia clinica, tollerabilità o aderenza del paziente al trattamento. In altre parole, si tratta di una modifica farmacologica che non è motivata da considerazioni mediche relative alla risposta del paziente al farmaco, alla sua tolleranza o alla sua conformità terapeutica (Gray et al., 2005).

Lo switch non medico si verifica quando i pazienti cambiano terapia per motivi estranei alla loro salute. La nuova terapia è distintamente clinica e non generica, e il cambiamento non è motivato da inefficacia clinica, intolleranza ai farmaci o mancata aderenza (Costa et al., 2020).

Nonostante l'aspettativa di una diminuzione dei costi relativi al farmaco di interesse, lo switch non medico è stato collegato ad esiti indesiderati. Tale pratica, pur contribuendo a un potenziale risparmio nei costi di fornitura del farmaco prescritto, è stata associata a conseguenze sfavorevoli che richiedono un'attenta considerazione delle implicazioni nel contesto delle decisioni di gestione delle risorse e delle politiche farmaceutiche (Nguyen et al., 2016).

I dermatologi sono frequentemente confrontati con cambiamenti di natura non medica a causa della gestione di pazienti complessi, spesso già sottoposti a terapie cutanee

iniziali senza successo, costringendo a ricorrere a farmaci più dispendiosi come quelli di natura biologica (Wittich et al., 2012).

Nel contesto del trattamento della psoriasi o dell'artrite psoriasica, il termine "switch" indica un cambio tra due molecole diverse (come da infliximab a adalimumab) o una transizione da un prodotto biologico al suo biosimilare (ad esempio, da infliximab a CT-P13), o ancora tra biosimilari dello stesso prodotto biologico. Questa transizione, che può avvenire sia da un prodotto biologico a un biosimilare o viceversa, è conosciuta anche come switch non medico, ovvero una modifica effettuata principalmente per motivi di contenimento dei costi.

4.2 Sicurezza dello switch

I farmaci biologici, essendo proteine, possono generare anticorpi antifarmaco (ADA) e sono pertanto considerati immunogeni. Gli ADA possono essere suddivisi in anticorpi leganti (BAbs) e anticorpi neutralizzanti (NAbs). I NAbs riducono l'efficacia del farmaco legandosi al suo sito attivo, inattivandolo. Al contrario, i BAbs si legano a regioni non attive del sito, formando complessi immunitari che possono influenzare l'azione del biologico. Questo fenomeno evidenzia la complessità della risposta immunologica nei confronti dei farmaci biologici, con potenziali implicazioni sulla loro efficacia terapeutica (Sethu et al., 2012). La presenza di anticorpi antifarmaco può compromettere l'efficacia del trattamento, riducendo la durata degli effetti terapeutici osservati nei pazienti con psoriasi.

Ad oggi, emergono evidenze sempre più consistenti riguardo al coinvolgimento di diversi fattori nella formazione degli ADA. Questi possono essere suddivisi in categorie associate al farmaco, al paziente e al trattamento. Tra i fattori legati al farmaco, la struttura molecolare è ritenuta un determinante chiave dell'immunogenicità dei farmaci biologici (Jullien et al., 2015). Le caratteristiche individuali del paziente possono esercitare un'influenza significativa sulla produzione di anticorpi antifarmaco. L'età del paziente è ad esempio un determinante, poiché diversi gruppi di età possono manifestare risposte differenti ai trattamenti. Individui con infezioni croniche presentano spesso una risposta immunitaria potenziata, aumentando la probabilità di sviluppare ADA rispetto a coloro con compromissione immunitaria. L'esposizione

pregressa a proteine simili può predisporre alla formazione di ADA, generando una memoria immunologica che può ostacolare i benefici terapeutici dei successivi farmaci biologici. Anche il protocollo di trattamento, con dosi più elevate somministrate continuamente, può influenzare l'immunogenicità dei prodotti biologici rispetto a dosi più basse somministrate in modo intermittente.

Il problema dell'immunogenicità è universalmente riconosciuto in tutte le malattie o condizioni che richiedono l'uso di terapie biologiche (Sauna et al., 2020) ed esistono prove sempre più crescenti riguardo all'immunogenicità dei farmaci biologici impiegati nel trattamento della psoriasi.

MSB11022 è un biosimilare di adalimumab, caratterizzato da somiglianze strutturali e funzionali con il prodotto di riferimento. Uno studio ha confermato la bioequivalenza, la sicurezza e l'immunogenicità comparabili di MSB11022 rispetto ad adalimumab nell'artrite psoriasica e nella psoriasi.

In particolare, dopo 16 settimane di trattamento, molti pazienti non hanno raggiunto una riduzione del 50% del PASI e sono stati inclusi in un'estensione del periodo in doppio cieco. Durante questo periodo, i pazienti sono stati randomizzati per continuare il trattamento con MSB11022 o per passare da adalimumab di riferimento a MSB11022.

I risultati alla settimana 52 hanno evidenziato un'efficacia comparabile tra i due trattamenti, con una percentuale simile di pazienti che hanno raggiunto una riduzione del PASI del 75%. Inoltre, i profili di sicurezza e immunogenicità sono risultati simili tra i gruppi di trattamento fino alla settimana 54.

In conclusione, sia MSB11022 che l'adalimumab hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri nel trattamento della psoriasi fino a 54 settimane, senza differenze significative nell'efficacia e nella sicurezza dopo una singola transizione tra i due trattamenti (Edwards et al., 2019).

AVT02, un altro biosimilare, proposto per Humira®, è stato studiato per valutarne l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità rispetto all'adalimumab di riferimento in soggetti affetti da psoriasi a placche cronica moderata o grave.

In questo studio doppio cieco, randomizzato e controllato su soggetti adulti, AVT02 è stato somministrato in dosi di 80 mg alla settimana 1 seguite da 40 mg ogni due settimane. Alla settimana 16, i soggetti che avevano ricevuto l'originator adalimumab

sono stati ri-randomizzati per continuare con adalimumab o passare a AVT02 fino alla settimana 48. I soggetti inizialmente trattati con AVT02 hanno continuato con lo stesso trattamento.

Il punto principale di valutazione consisteva nel miglioramento percentuale nel punteggio PASI alla sedicesima settimana. Inoltre, sono stati considerati altri parametri, quali la variazione rispetto al punteggio di base nell'Indice di Qualità della Vita Dermatologica (DLQI) e la valutazione statica globale effettuata dal medico. I risultati hanno mostrato un miglioramento del 91,6% nel punteggio PASI per i soggetti trattati con AVT02 e del 89,6% per quelli trattati con adalimumab originator alla settimana 16. Gli intervalli di confidenza al 90% per il punto finale primario erano entro il margine di equivalenza predefinito di $\pm 10\%$.

L'efficacia è stata mantenuta fino alla settimana 50 in tutti i gruppi di trattamento, compresi quelli che sono passati da adalimumab a AVT02. Inoltre, i profili di sicurezza, tollerabilità e immunogenicità di AVT02 sono risultati simili a quelli di adalimumab, sia alla settimana 16 che fino alla settimana 50, senza differenze clinicamente significative tra i due trattamenti (Feldman et al., 2021).

PARTE SPERIMENTALE

CAPITOLO 5 – OBIETTIVI DELLO STUDIO

Attraverso l'esame della rete di database distribuiti del progetto italiano multiregionale VALORE, finanziato dall'AGENZIA Italiana del Farmaco con Fondi di FV Attiva 2012-2013-2014, questa indagine aveva come scopo principale due obiettivi. Prima di tutto, si proponeva di descrivere la frequenza di switch e swap, così come di multiple switch e switch back nel corso del tempo, nei pazienti che hanno iniziato ad utilizzare farmaci biologici per la gestione di psoriasi o artrite psoriasica. In secondo luogo, mirava ad esplorare i fattori predittivi legati a multiple switch e switch back all'interno di questa stessa coorte di pazienti.

CAPITOLO 6 – METODI

6.1 Fonte di dati

Questa ricerca ha sfruttato i database di sette regioni italiane (Lazio, Lombardia, Puglia, Veneto, Sardegna, Friuli-Venezia Giulia ed Emilia-Romagna) coinvolte nel progetto VALORE (Trifirò et al., 2021). Le fonti dati considerate includono: 1) anagrafica degli abitanti, con dettagli demografici come data di nascita, sesso e data di iscrizione al sistema sanitario regionale; 2) dispensazione di farmaci, proveniente dal database delle richieste di risarcimento in farmacia; 3) registri di dimissione ospedaliera, con informazioni su data di ricovero, dimissione, diagnosi principale e secondaria, procedura principale e secondaria; 4) esenzioni dal database dei ticket dei servizi sanitari, con codifiche sulle malattie croniche; e 5) database degli esami diagnostici ambulatoriali e visite specialistiche.

In Italia, la copertura di tutti i servizi sanitari è garantita dal Servizio Sanitario Nazionale, che fornisce assistenza universale ai residenti in ogni regione.

La categorizzazione dei farmaci avviene attraverso il sistema Anatomico Terapeutico Chimico (ATC) e il codice nazionale dei farmaci. Le indicazioni d'uso e le cause di ricovero sono codificate secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie, nona revisione, Modificazione Clinica (ICD 9-CM). Ciascun centro ha utilizzato uno strumento di analisi basato su R, sviluppato dall'Istituto Superiore di Sanità (TheShinISS), per elaborare localmente i dati delle richieste di rimborso. L'analisi è stata eseguita su un set di dati completamente anonimo, in piena conformità con le norme dell'UE sul Regolamento sulla protezione dei dati.

6.2 Design dello studio

Questo è uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione. Il protocollo è stato presentato all'UE. Registro PAS (EUPAS50139) e approvato dal Comitato Etico dell'Ospedale Universitario di Verona.

6.3 Selezione della coorte

I partecipanti allo studio sono stati selezionati in base ai seguenti criteri: 1) dovevano aver ricevuto almeno due dispensazioni di farmaci biologici approvati per psoriasi o artrite psoriasica tra gennaio 2010 e dicembre 2022, al fine di escludere utilizzatori occasionali di tali farmaci. La prima data di dispensazione di un farmaco biologico è stata considerata come data di ingresso nello studio, con il primo farmaco biologico come farmaco di riferimento; 2) i pazienti dovevano presentare almeno un anno di dati prima della data di ingresso e almeno sei mesi di follow-up dopo; 3) i consumatori occasionali di farmaci biologici, ossia coloro che non avevano ricevuto tali farmaci prima della data di ingresso nello studio e che sono stati trattati per PsO/PsA.

Per determinare l'indicazione d'uso, sono stati utilizzati algoritmi di codifica specifici e validati per la malattia. Ogni paziente è stato seguito fino alla fine del periodo di studio (30 giugno 2023 o fino all'ultima data disponibile), alla morte o all'emigrazione dalla regione.

6.4 Esposizione

Sono stati presi in considerazione agenti biologici indicati per la gestione di psoriasi e artrite psoriasica, compresi inibitori del TNF- α come adalimumab (L04AB04), certolizumab (L04AB05), etanercept (L04AB01), golimumab (L04AB06) e infliximab (L04AB02).

Gli anti-IL comprendevano brodalumab (L04AC12), ixekinumab (L04AC13), guselkumab (L04AC16), secukinumab (L04AC10), risankizumab (L04AC18), tildrakizumab (L04AC17) e ustekinumab (L04AC05), mentre l'agente immunosoppressore era abatacept (L04AA24).

Nell'analisi sono inclusi sia l'originator che i biosimilari attualmente disponibili per ciascun farmaco sopra elencato.

6.5 Definizione di switch, swap, multiple switch e switch back

In base all'esposizione al trattamento, i pazienti sono stati classificati come segue:

- I pazienti che hanno ricevuto durante il follow-up un solo farmaco biologico aggiuntivo, diverso dal farmaco biologico di riferimento, che apparteneva alla stessa classe farmacologica, sono stati considerati come single switcher. Successivamente, il single switch è stato ulteriormente classificato come medical switch, ovvero il passaggio ad un principio attivo diverso dal precedente, e non-medical switch, ovvero il passaggio da originator a biosimilare (e viceversa) o da un biosimilare ad un altro biosimilare;
- I pazienti che hanno ricevuto durante il follow-up un solo farmaco biologico aggiuntivo, oltre al farmaco biologico di riferimento, e che non apparteneva alla stessa classe farmacologica, sono stati definiti single swapper;
- I pazienti sono stati definiti come switcher multipli se hanno effettuato almeno due switch/swap durante il follow-up. Tra coloro che hanno effettuato almeno un multiple switch, lo switch back è stato definito come la ricezione di un farmaco biologico precedente.

6.6 Analisi statistiche

In questa ricerca, sono state analizzate le caratteristiche demografiche e cliniche dei consumatori di farmaci biologici attraverso analisi descrittive. I diagrammi Sunkey hanno illustrato il modello di switch/swap per classe farmacologica e principio attivo, mentre le curve di Kaplan Meier hanno esplorato il tempo allo switch/swap, stratificando per classe di farmaci biologici. Un modello multivariato COX ha analizzato i predittori di multiple switch e switch back, con risultati riportati come rapporti di rischio con IC al 95% tramite il forest plot. L'ipotesi di proporzionalità del rischio è stata verificata, e analisi di sensibilità sono state condotte considerando i dati relativi ai tre e cinque anni di follow-up, specialmente per anti-IL commercializzati più recentemente rispetto agli inibitori del TNF- α .

CAPITOLO 7 – RISULTATI

Da una popolazione di circa 32 milioni di abitanti provenienti da 7 regioni italiane, durante il periodo di studio (2010-2022) sono stati identificati 112.651 (0,35%) utilizzatori di farmaci biologici approvati per il trattamento della PsO/PsA. Tra questi, dopo aver applicato criteri di inclusione ed esclusione, sono stati selezionati 30.700 (27,3%) consumatori di farmaci biologici (Figura 4).

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei consumatori incidenti di farmaci biologici inclusi nella coorte di studio sono riportate nella Tabella 2.

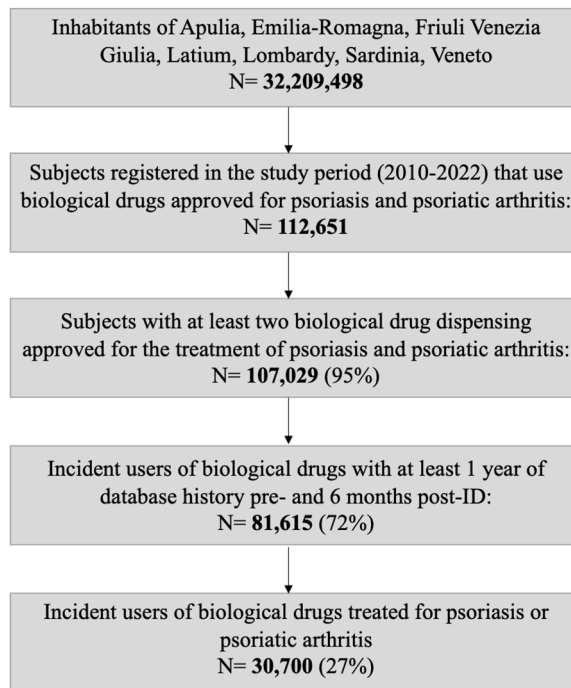


Figura 4 – Diagramma di flusso dei consumatori occasionali di farmaci biologici inclusi nello studio

Complessivamente, sono stati inclusi 22.796 (74,3%), 7.583 (24,7%) e 321 (1%) utilizzatori rispettivamente di inibitori del TNF- α , farmaci anti-IL e SI. Le donne rappresentavano il 47,5% dell'intera coorte e l'età media era di 50,7 anni (deviazione standard: 13,73). I pazienti con almeno uno switch/swap erano più anziani rispetto ai non switcher. Il 58,3% ha un'indicazione per la psoriasi sul farmaco di riferimento.

Uno su quattro aveva ricevuto biosimilari come farmaco di riferimento. Circa il 60% dei consumatori di farmaci biologici aveva fatto uso in precedenza di farmaci antireumatici convenzionali modificanti la malattia e il 35,3% di corticosteroidi. La comorbilità più comune era l'ipertensione (20,6%) seguita dal diabete mellito (8,8%). Il tempo mediano di follow-up è stato di 5,4 anni, 3,4 anni e 5,7 anni per gli utilizzatori incidenti di inibitori del TNF- α , anti-IL e SI, rispettivamente. Il tempo mediano di follow-up è stato più lungo nei pazienti con almeno uno switch/swap in ciascuna classe farmacologica.

7.1 Pattern di switch/swap

La frequenza del singolo switch, del singolo swap, dei multiple switch e dello switch back a sei mesi, un anno, tre anni e cinque anni di follow-up per classe di farmaci è descritta nella Tabella 3.

I pazienti che avevano effettuato almeno uno switch/swap erano l'8,5%, 17,9%, 37,1% e 47,8% rispettivamente a sei mesi, un anno, tre anni e cinque anni di follow-up. In particolare, a 6 mesi di follow-up la frequenza di switch singolo, swap singolo e multiple switch è stata rispettivamente del 4,7%, 3,4% e 0,4%. Queste frequenze sono aumentate a un anno (9,0%, 6,6% e 2,3% rispettivamente), a tre anni di follow-up (16,0%, 9,2% e 11,9% rispettivamente) e a cinque anni di follow-up (17,9%, 9,7% e 20,2 % rispettivamente).

Le frequenze del singolo switch, del singolo swap e degli multiple switch erano più alte tra gli utilizzatori di inibitori del TNF- α rispetto agli utilizzatori di anti-IL a sei mesi (singolo switch: 5,8% vs 1,3%; singolo swap: 3,9% vs 2,0%; multiplo switch: 0,5% vs 0,1%), a un anno (switch singolo: 11,0% vs 3,0%; swap singolo: 7,1% vs 4,8%; multiple switch: 2,7% vs 1,2%), a tre anni di follow-up (switch singolo: switch: 18,4% vs 8,1%; swap singolo: 9,6% vs 7,6%; multiple switch: 13,2% vs 7,0%) e a cinque anni di follow-up (switch singolo: 19,2% vs 11,9%; swap singolo: 9,9% vs 7,6%; cambi multipli: 21,3% vs 13,5%). Anche la frequenza dei pazienti con almeno uno switch/swap è stata più elevata per gli utilizzatori incidenti di inibitori del TNF- α rispetto agli utilizzatori di SI (a 6 mesi: 10,2% vs 7,2%; a 1 anno: 20,8% vs 13,2%, a 3 anni: 41,2% vs 25,6%; a 5 anni: 50,4% vs 33,0%).

Complessivamente, a cinque anni, la percentuale di coloro che hanno effettuato più switch è stata del 15,4%. L'incidenza di almeno uno switch/swap ad un anno di follow-up è stata la più alta tra gli utilizzatori incidenti di infliximab e adalimumab (26,5% e 22,4%, rispettivamente), mentre la più bassa è stata riscontrata tra gli utilizzatori incidenti di risankizumab e ixekizumab (2,4 % e 7,6%, rispettivamente). A cinque anni di follow-up, la percentuale di utilizzatori incidenti di infliximab che hanno effettuato almeno uno switch/swap è stata del 66,6%. Come per gli altri inibitori del TNF- α , i consumatori di adalimumab, certolizumab etanercept e golimumab con almeno uno switch/swap erano rispettivamente il 51,0%, 44,7%, 48,6% e 42,7%. Le percentuali più basse sono state riscontrate per ustekinumab (31,2%) e ixekizumab (29,2%).

Nella Figura 5, è riportato lo schema degli switch durante l'intero follow-up per i pazienti con almeno uno switch/swap per indicazione e classe di molecola/classe farmacologica. La maggior parte dei pazienti affetti da psoriasi che sono passati al TNF- α dopo la data di inizio sono passati più frequentemente al biosimilare rispetto all'originator (adalimumab: 66%; etanercept 75% e infliximab 75% come primo switch/swap). Ciò vale anche per i pazienti con artrite psoriasica (adalimumab: 68%; etanercept 65% e infliximab 78% come primo switch/swap). Infine, esaminando gli utilizzatori occasionali di inibitori del TNF- α affetti da psoriasi, passando dall'originator al biosimilare (stesso principio attivo), il 4% degli utilizzatori di adalimumab, il 10,5% di etanercept e il 2% degli utilizzatori di infliximab sono tornati all'originator. Tra i pazienti affetti da artrite psoriasica, il 4% di adalimumab, il 5% di etanercept e il 4% di infliximab sono tornati all'originator.

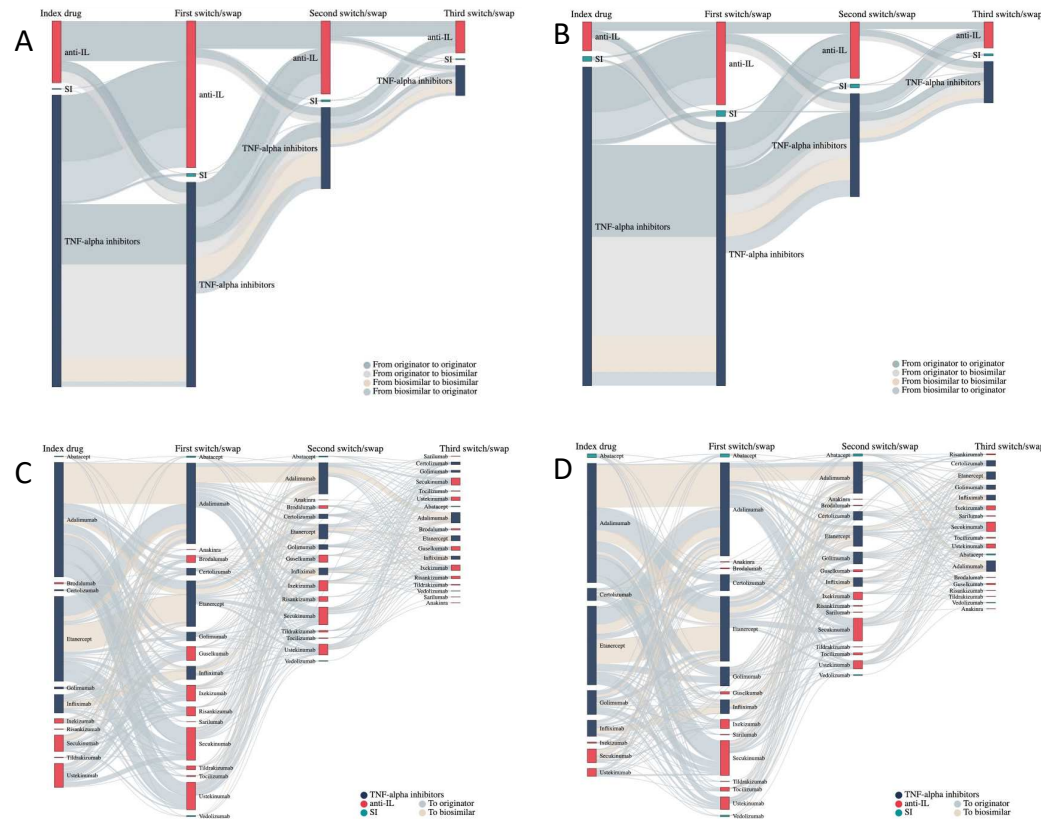


Figura 5 – A) Schema di switch/swap di farmaci biologici in pazienti affetti da psoriasi per classe farmacologica; B) Schema di switch/swap di farmaci biologici in pazienti con artrite psoriasica per classe farmacologica; C) Schema di switch/swap di farmaci biologici in pazienti affetti da psoriasi per principio attivo; D) Schema di switch/swap di farmaci biologici in pazienti con artrite psoriasica per principio attivo.

7.2 Tempo allo switch/swap

Nella Figura 6 sono riportati i tempi necessario per il primo switch/swap (pannello A), per il primo switch non medico (pannello B), il tempo per i multiple switch medici (sono stati considerati solo i passaggi a principi attivi diversi, pannello C) e per lo switch back (pannello D), stratificati per classe di farmaci. Il tempo mediano per uno switch medico o swap è stato significativamente più breve (valore p: <0,001) per gli inibitori del TNF- α (2.068 giorni) rispetto agli anti-IL (2.780 giorni). A causa del numero limitato di utilizzatori e commutatori per SI, non è stato possibile calcolare il tempo mediano dallo stimatore Kaplan Maier. Anche l'analisi di Kaplan Meier sui cambi multipli è stata stratificata per età (Figura 7) e sesso (Figura 8). Alla fine del follow-up, la frequenza di multiple switch è stata più elevata nei pazienti più giovani (<65 anni) rispetto ai pazienti più anziani (inibitori del TNF- α : 42% vs. 32%; anti-IL: 31% vs. 19%; SI 28% vs 18%) e nelle donne rispetto agli uomini (inibitori del TNF- α : 42% vs 32%; anti-IL: 31% vs 19%; SI 28% vs 18%).

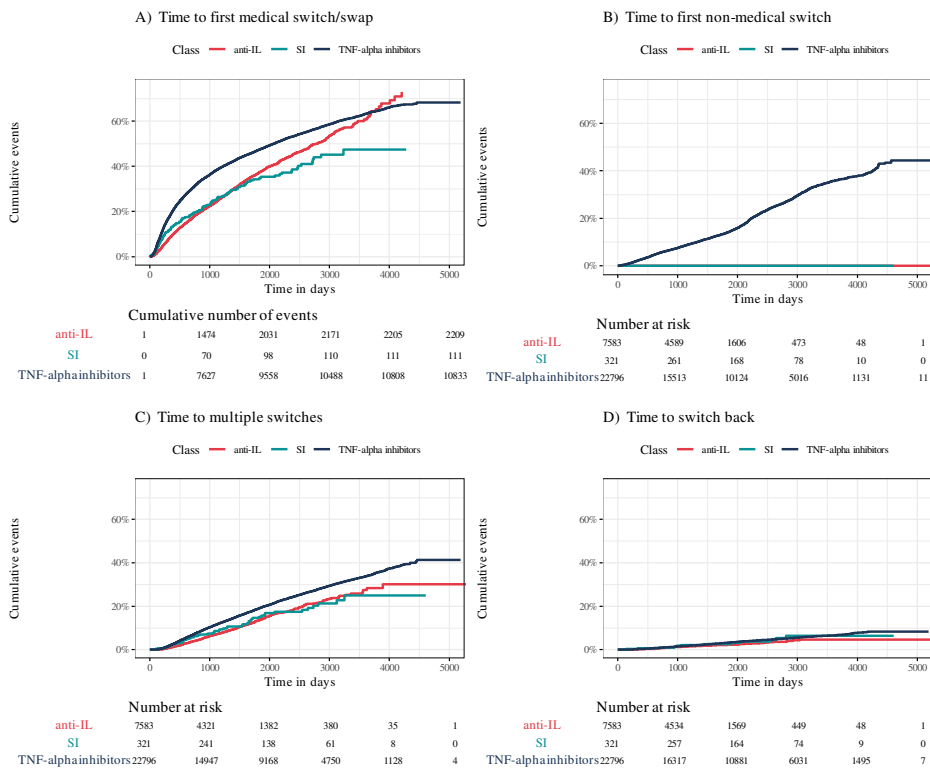


Figura 6 – Analisi Kaplan Meier per il tempo necessario allo switch/swap medico, allo switch non medico, allo switch multiplo e allo switch back per classe farmacologica.

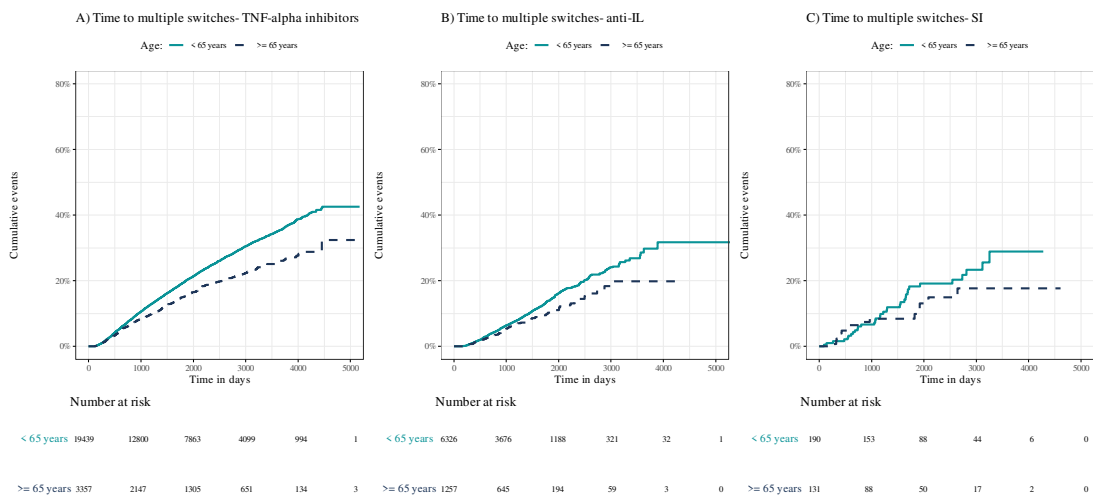


Figura 7 – Tempo al multiple switch (solo switch medici) stratificato per età – sotto i 65 anni e \geq 65 anni: pannello a) utilizzatori di inibitori del TNF-alfa; pannello b) utilizzatori dell’anti-IL; c) utilizzatori del SI.

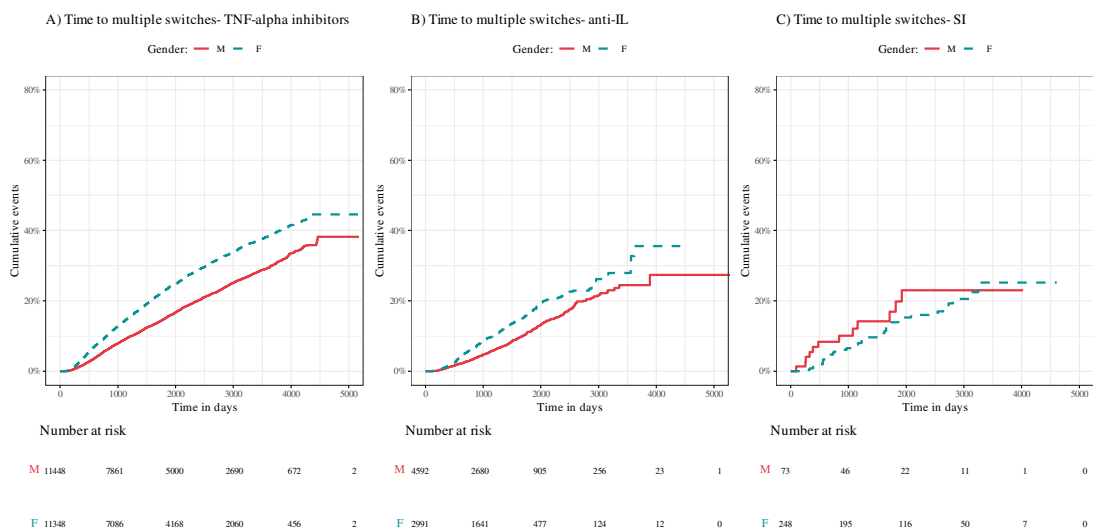


Figura 8 – Tempo a multiple switch (solo switch medici) stratificato per sesso: pannello a) utilizzatori incidenti di inibitori del TNF-alfa; pannello b) utilizzatori incidenti di anti-IL; pannello c) utilizzatori incidenti del SI.

La Figura 9 non ha riportato differenze sostanziali per quanto riguarda il tempo necessario per il primo switch/swap medico (pannello A), il tempo per il primo switch

non medico (pannello B), il tempo per effettuare più switch (pannello C) e il tempo per lo switch back (pannello D) tra pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica.

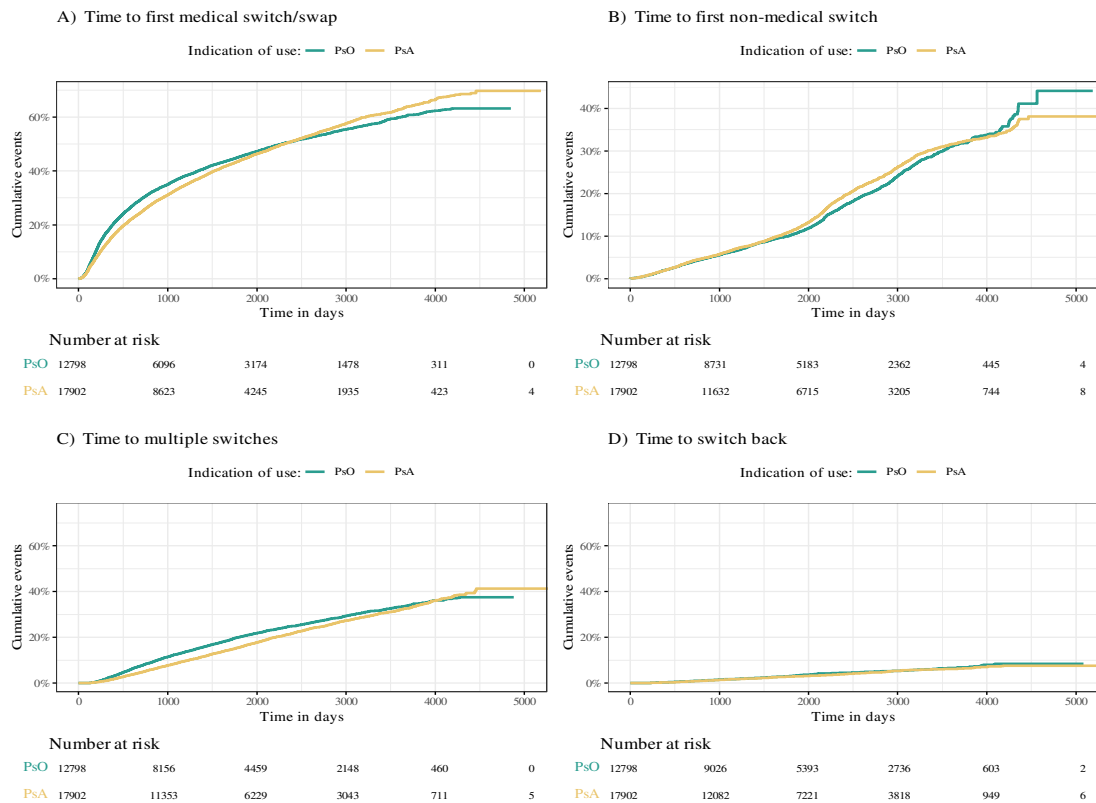


Figura 9 – Analisi Kaplan Meier per switch/swap medico, switch non medico, multiple switch e switch back mediante indicazione dell'uso sul farmaco indice (PsO/PsA).

7.3 Fattori predittivi di multiple switch e switch back

I fattori predittivi di multiple switch (Figura 10, pannello A) e di switch back (Figura 10, pannello B) sono stati esplorati utilizzando modelli di rischio proporzionale di Cox.

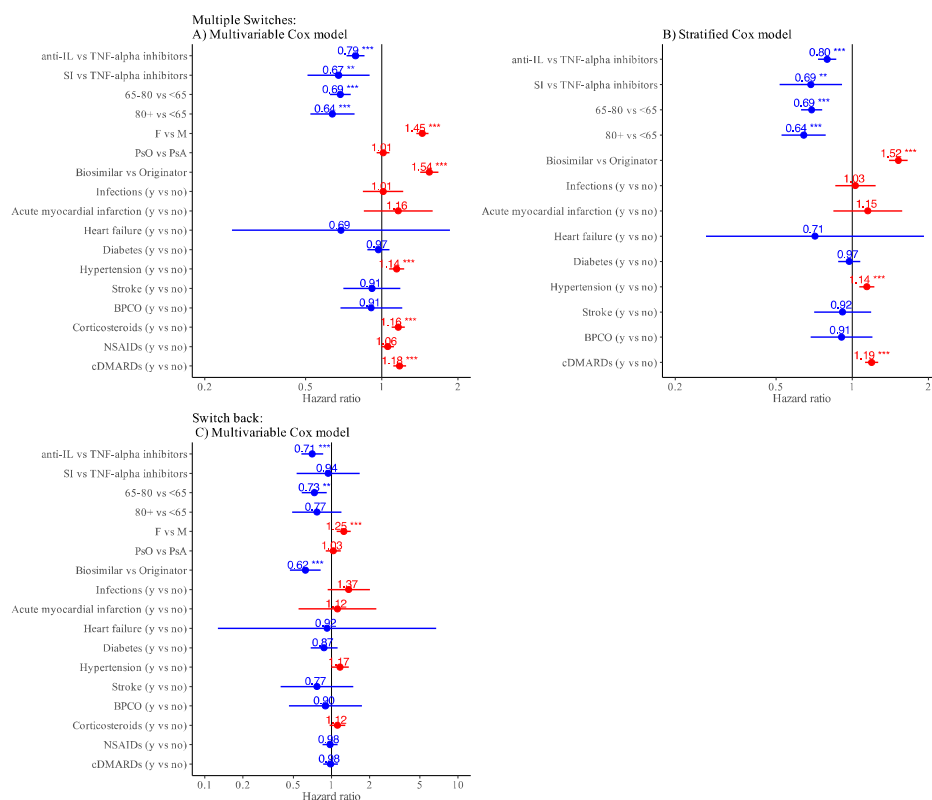


Figura 10 - Fattori predittivi di multiple switch medici (pannello A: modello COX multivariabile, pannello B: modello COX stratificato) e switch back (pannello C: modello COX multivariabile)

Per quanto riguarda i multiple switch, le seguenti variabili non rispettavano il presupposto di proporzionalità del rischio e quindi sono state utilizzate per la stratificazione: sesso, precedente uso di corticosteroidi e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e indicazione d'uso. Gli utilizzatori di anti-IL e di SI hanno riportato un rischio inferiore, statisticamente significativo, di multiple switch rispetto agli utilizzatori degli inibitori del TNF- α (0,79, IC 95%: 0,73-0,87; 0,69; IC 95%: 0,51-0,91, rispettivamente).

L'età avanzata è stata associata ad una riduzione del rischio di multiple switch (65-79 anni vs <65: 0,69, IC 95%: 0,62-0,76; 80+ anni vs <65: 0,64, IC 95%: 0,52-0,78), mentre l'inizio della terapia con un farmaco biosimilare (1,52, IC 95%: 1,40-1,65) e l'assunzione di una precedente terapia con cDMARD (1,19, IC 95%: 1,13-1,27) erano associati a un rischio più elevato di multiple switch.

Per quanto riguarda lo switch back, i pazienti con anti-IL come farmaco di riferimento hanno riportato un rischio significativamente inferiore rispetto agli utilizzatori di inibitori del TNF- α (0,71, IC 95%: 0,58-0,86). I pazienti di età compresa tra 65 e 79 anni rispetto a quelli <65 anni hanno riportato un rischio inferiore di switch back (0,73, IC 95%: 0,58-0,92), mentre le donne erano associate a un rischio più elevato di switch back (1,25, IC 95%: 1,09-1,43) rispetto ai pazienti di sesso maschile. Infine, i pazienti che avevano iniziato con un farmaco biosimilare avevano un rischio inferiore di uno switch back rispetto a quelli che avevano iniziato con un farmaco originale (0,62, IC 95%: 0,47-0,82). Questi risultati sono stati confermati nelle analisi di sensibilità condotte censurando i pazienti a tre anni (Figura 11, pannello A), mentre a cinque anni di follow-up (Figura 11, pannello B) il rischio di switch medici multipli per anti-IL vs TNF- α inibitori non era più significativo.

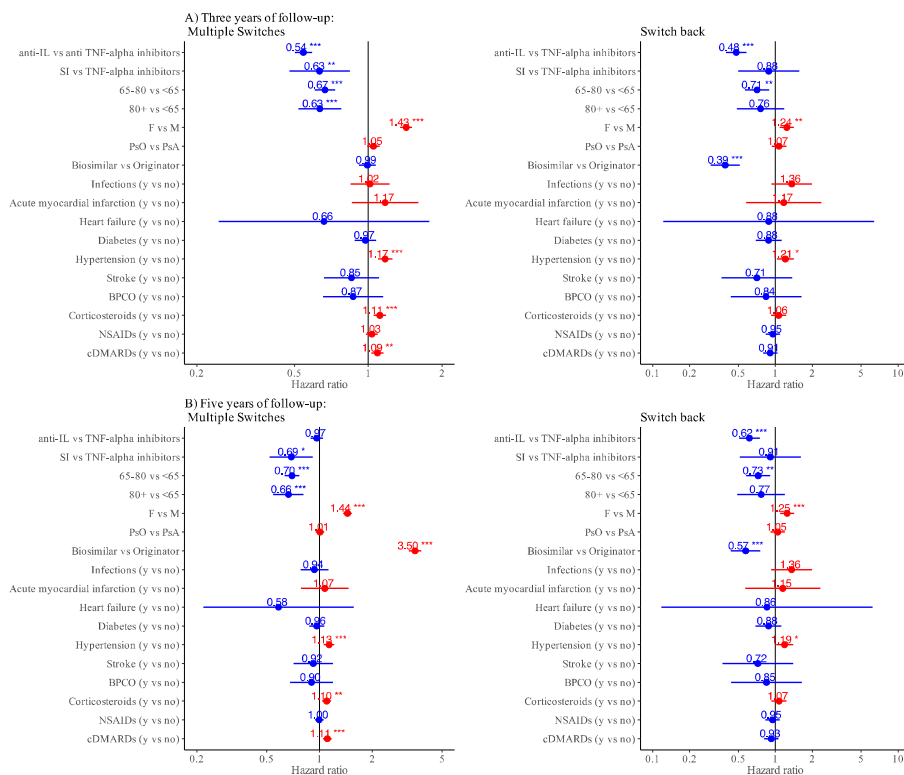


Figura 11 – Fattori predittivi di switch medici multipli e switch back a tre anni di follow-up (pannello A) e a cinque anni di follow-up (pannello B)

Tabella 2 - Caratteristiche dei consumatori occasionali di farmaci biologici trattati per la psoriasi o l'artrite psoriasica per classe farmacologica alla data indice

	TNF- α inhibitors		Anti-IL		SI		Overall
	At least one switch/swap	No switch/swap	At least one switch/swap	No switch/swap	At least one switch/swap	No switch/swap	
N (%)	14103	8693	2209	5374	111	210	30700
Female, n (%)	6968 (49.4)	4380 (50.4)	975 (44.1)	2016 (37.5)	83 (74.8)	165 (78.6)	14587 (47.5)
Age, mean (SD)	50.20 (13.03)	51.37 (14.24)	49.67 (13.28)	50.65 (14.68)	57.03 (12.31)	61.70 (11.67)	50.68 (13.73)
Age bands, n (%)							
18-	171 (1.2)	139 (1.6)	8 (0.4)	43 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	361 (1.2)
19-44	4181 (29.6)	2465 (28.4)	715 (32.4)	1746 (32.5)	22 (19.8)	17 (8.1)	9146 (29.8)
45-64	7957 (56.4)	4526 (52.1)	1201 (54.4)	2613 (48.6)	48 (43.2)	103 (49.0)	16448 (53.6)
65-79	1707 (12.1)	1455 (16.7)	267 (12.1)	883 (16.4)	40 (36.0)	82 (39.0)	4434 (14.4)
80+	87 (0.6)	108 (1.2)	18 (0.8)	89 (1.7)	1 (0.9)	8 (3.8)	311 (1.0)
Indication, n (%)							
Psoriasis	7765 (55.1)	4090 (47.0)	1639 (74.2)	4369 (81.3)	17 (15.3)	22 (10.5)	17902 (58.3)
Psoriatic arthritis	6338 (44.9)	4603 (53.0)	570 (25.8)	1005 (18.7)	94 (84.7)	188 (89.5)	12798 (41.7)
Index drug Biosimilar, n (%)	3375 (23.9)	4133 (47.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7508 (24.5)
Previous use of drugs, n (%)							
Corticosteroids	5311 (37.7)	3404 (39.2)	630 (28.5)	1275 (23.7)	71 (64.0)	134 (63.8)	10825 (35.3)
Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)	6620 (46.9)	4100 (47.2)	847 (38.3)	1735 (32.3)	68 (61.3)	121 (57.6)	13491 (43.9)
Conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (cDMARDs)	8499 (60.3)	5484 (63.1)	1165 (52.7)	2543 (47.3)	96 (86.5)	170 (81.0)	17957 (58.5)
Comorbidities, n (%)							
Infections	294 (2.1)	183 (2.1)	38 (1.7)	92 (1.7)	4 (3.6)	10 (4.8)	621 (2.0)
Acute myocardial infarction	96 (0.7)	55 (0.6)	17 (0.8)	55 (1.0)	1 (0.9)	5 (2.4)	229 (0.7)
Heart failure	14 (0.1)	7 (0.1)	5 (0.2)	24 (0.4)	1 (0.9)	0 (0.0)	51 (0.2)

Diabetes	1158 (8.2)	770 (8.9)	219 (9.9)	516 (9.6)	9 (8.1)	19 (9.0)	2691 (8.8)
Hypertension	2832 (20.1)	1744 (20.1)	469 (21.2)	1177 (21.9)	27 (24.3)	66 (31.4)	6315 (20.6)
Stroke	173 (1.2)	132 (1.5)	31 (1.4)	121 (2.3)	4 (3.6)	10 (4.8)	471 (1.5)
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	144 (1.0)	105 (1.2)	24 (1.1)	118 (2.2)	5 (4.5)	9 (4.3)	405 (1.3)
Median time of follow-up, days [IQR]	2415 [1364-3239]	1176 [560-2436]	1616 [1060-2217]	1078.5 [638-1682]	2601 [1614-3233]	1881.5 [1017-2771]	1690 [863-2881]

Tabella 3 – Frequenza del singolo switch, swap, multiple switch e switch back tra consumatori incidenti di farmaci biologici per classe farmacologica a 6 mesi, 1, 3 e 5 anni di follow-up

	TNF- α inhibitors	Anti-IL	SI	Overall
First six months of follow-up				
n (with at least 6 months of follow-up)	22796	7583	321	30700
Single switch, n (%)	1327 (5.8)	95 (1.3)	0 (0.0)	1422 (4.7)
Medical single switch				
Switch to originator (different AI)	873 (3.8)	95 (1.3)	0 (0.0)	968 (3.2)
Switch to biosimilar (different AI)	244 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	244 (0.8)
Non-medical single switch				
Switch to originator (same AI)	26 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	26 (0.1)
Switch to biosimilar (same AI)	184 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	184 (0.6)
Single swap, n (%)	876 (3.9)	153 (2.0)	21 (6.6)	1050 (3.4)
Swap to TNF- α inhibitors	0 (0.0)	152 (2.0)	16 (5.0)	168 (0.5)
Swap to anti-interleukin	855 (3.8)	0 (0.0)	5 (1.6)	860 (2.8)
Swap to selective immunosuppressant	21 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (0.1)
Multiple switches, n (%)	123 (0.5)	9 (0.1)	2 (0.6)	134 (0.4)
Medical multiple switch	92 (0.4)	8 (0.1)	2 (0.6)	102 (0.3)
Non-medical multiple switch	31 (0.1)	1 (0.0)	0 (0.0)	32 (0.1)
Switch back, n (%)	11 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.3)	13 (0.0)
At least one switch or swap, n (%)	2326 (10.2)	257 (3.4)	23 (7.2)	2606 (8.5)
First year of follow-up				
n (with at least 1 years of follow-up)	21109	6913	309	28331
Single switch, n (%)	2338 (11.0)	204 (3.0)	0 (0.0)	2542 (9.0)
Medical single switch				
Switch to originator (different AI)	1505 (7.1)	204 (3.0)	0 (0.0)	1709 (6.0)
Switch to biosimilar (different AI)	411 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	411 (1.5)
Non-medical single switch				
Switch to originator (same AI)	28 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (0.1)
Switch to biosimilar (same AI)	394 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	394 (1.4)
First event of swap, n (%)	1511 (7.1)	331 (4.8)	35 (11.3)	1877 (6.6)
Swap to TNF- α inhibitors	0 (0.0)	331 (4.8)	27 (8.7)	358 (1.3)
Swap to anti-interleukin	1460 (6.9)	0 (0.0)	8 (2.6)	1468 (5.2)
Swap to selective immunosuppressant	51 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	51 (0.2)
Multiple switches, n (%)	572 (2.7)	84 (1.2)	6 (1.9)	662 (2.3)
Medical multiple switch	488 (2.3)	73 (1.1)	6 (1.9)	567 (2.0)
Non-medical multiple switch	84 (0.4)	11 (0.2)	0 (0.0)	95 (0.3)
Switch back, n (%)	62 (0.3)	12 (0.2)	2 (0.6)	76 (0.3)
At least one switch or swap, n (%)	4421 (20.8)	619 (9.0)	41 (13.2)	5081 (17.9)
Three years of follow-up				
n (with at least 3 years of follow-up)	15987	4275	250	20512
Single switch, n (%)	2938 (18.4)	347 (8.1)	0 (0.0)	3285 (16.0)
Medical single switch				
Switch to originator (different AI)	1864 (11.7)	347 (8.1)	0 (0.0)	2211 (10.8)
Switch to biosimilar (different AI)	304 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	304 (1.5)
Non-medical single switch				
Switch to originator (same AI)	5 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)
Switch to biosimilar (same AI)	765 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	765 (3.7)
Single swap, n (%)	1528 (9.6)	323 (7.6)	40 (16.0)	1891 (9.2)
Swap to TNF- α inhibitors	0 (0.0)	323 (7.6)	24 (9.6)	347 (1.7)
Swap to anti-interleukin	1457 (9.1)	0 (0.0)	16 (6.4)	1473 (7.2)
Swap to selective immunosuppressant	71 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	71 (0.3)
Multiple switches, n (%)	2124 (13.2)	298 (7.0)	24 (9.6)	2446 (11.9)
Medical multiple switch	1734 (10.8)	281 (6.6)	23 (9.2)	2038 (9.9)
Non-medical multiple switch	390 (2.4)	17 (0.4)	1 (0.4)	408 (2.0)
Switch back, n (%)	274 (1.7)	56 (1.3)	5 (2.0)	335 (1.6)
At least one switch or swap, n (%)	6590 (41.2)	968 (22.7)	64 (25.6)	7622 (37.1)
Five years of follow-up				
n (with at least five years of follow-up)	12144	1973	188	14305
Single switch, n (%)	2333 (19.2)	234 (11.9)	0 (0.0)	2567 (17.9)
Medical single switch				
Switch to originator (different AI)	1446 (11.9)	234 (11.9)	0 (0.0)	1680 (11.7)
Switch to biosimilar (different AI)	134 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	134 (0.9)
Non-medical single switch				
Switch to originator (same AI)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Switch to biosimilar (same AI)	753 (6.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	753 (6.2)
Single swap, n (%)	1207 (9.9)	150 (7.6)	31 (16.5)	1388 (9.7)
Swap to TNF- α inhibitors	0 (0.0)	262 (13.3)	33 (17.6)	168 (1.2)
Swap to anti-interleukin	1138 (9.4)	0 (0.0)	12 (6.4)	1150 (8.0)
Swap to selective immunosuppressant	69 (0.6)	1 (0.1)	0 (0.0)	70 (0.5)
Multiple switches, n (%)	2591 (21.3)	266 (13.5)	31 (16.5)	2888 (20.2)
Medical multiple switch	2128 (17.5)	247 (12.5)	29 (15.4)	2404 (16.8)
Non-medical multiple switch	463 (3.8)	19 (1.0)	2 (1.1)	484 (3.4)
Switch back, n (%)	398 (3.3)	42 (2.1)	4 (2.1)	444 (3.1)
At least one switch or swap, n (%)	6131 (50.4)	650 (33.0)	62 (33.0)	6843 (47.8)

CAPITOLO 8 - DISCUSSIONE

Questo studio, condotto su una vasta coorte di pazienti con psoriasi o artrite psoriasica, rappresenta uno studio di coorte retrospettivo su larga scala basato sulla popolazione. L'obiettivo principale è stato esaminare la frequenza e il pattern di utilizzo di farmaci biologici in un periodo di studio esteso fino a 12 anni. Nonostante la documentazione di altre indagini sulla frequenza di transizioni in pazienti simili in contesto italiano, questo studio emerge come il più ampio effettuato nella popolazione italiana (Perrone et al., 2020; 2021; 2022; Giometto et al., 2022), coinvolgendo oltre 30.000 consumatori di farmaci biologici provenienti da diverse regioni, fornendo così un quadro esaustivo e dettagliato.

In linea con gli studi osservazionali precedenti su pazienti affetti da psoriasi in Europa, i risultati indicano che circa il 18% dei pazienti ha effettuato almeno uno switch o uno swap nel corso di un anno di follow-up.

Questa percentuale è in linea con i dati provenienti dallo studio PSOBIOTEQ (Curmin et al., 2022) in Francia (16%) e dallo studio BADBIR (Iskandar et al., 2017) nel Regno Unito (17,5%) a un anno di follow-up su pazienti con psoriasi. L'analisi suggerisce che la frequenza di switch tra farmaci biologici varia in base al principio attivo e alla classe farmacologica. In particolare, i pazienti che iniziano con gli inibitori del TNF- α mostrano cambi più frequenti rispetto a coloro che iniziano con anti-IL e agenti SI, risultato confermato da altri studi (Feldman et al., 2015; Chastek et al., 2016; Doshi et al., 2016; Armstrong et al., 2023). Dai dati analizzati emerge che i pazienti che iniziano la terapia biologica con infliximab manifestano i tassi più elevati di switch di trattamento entro il primo anno (26,5%). Questo fenomeno potrebbe essere correlato alla somministrazione di infliximab durante la fase acuta, offrendo la possibilità di transizioni verso trattamenti alternativi con modalità di somministrazione più convenienti (Giometto et al., 2022). L'analisi di Kaplan Meier sottolinea inoltre che i pazienti che iniziano con un inibitore del TNF- α presentano un tempo mediano inferiore al primo passaggio medico rispetto agli utilizzatori incidenti di anti-IL.

Fino a oggi, solo un altro studio ha esaminato la frequenza di multiple switch nei pazienti affetti da psoriasi nel periodo 2011-2019 (Giometto et al., 2022), mentre non sono stati identificati studi precedenti che abbiano valutato il fenomeno dello switch

back attraverso l'analisi dei dati relativi alle richieste di risarcimento. Per quanto riguarda i multiple switch, l'indagine condotta da Giometto et al. 2022 ha riportato che, a tre anni di follow-up nella regione Toscana, la percentuale di pazienti sottoposti a tale fenomeno era del 6,3%, mentre i risultati del nostro studio hanno evidenziato un tasso più elevato, pari all' 11,9%. Ciò potrebbe essere attribuito a diversi motivi: 1) Poiché i pazienti possono sviluppare artrite psoriasica dopo la psoriasi o viceversa, e il nostro studio non si è limitato esclusivamente ai pazienti con psoriasi, ma ha incluso anche quelli con artrite psoriasica, è possibile che per quest'ultima condizione siano utilizzati farmaci biologici non considerati da Giometto et al. (2022); 2) I due studi hanno adottato criteri di inclusione differenti in base agli obiettivi della ricerca. Per quanto riguarda la ritrasmissione dall'uso del biosimilare all'originator, Meijboom et al. (2021) hanno riferito che un paziente su sette è tornato a etanercept originale dopo aver utilizzato l'etanercept biosimilare.

Tuttavia, i risultati del presente studio hanno indicato una percentuale inferiore di retransitioning all'originator di etanercept dopo il passaggio al biosimilare (10,5% nei pazienti con psoriasi e 5% nei pazienti con artrite psoriasica), possibilmente associata a differenti contesti e indicazioni d'uso per l'etanercept.

Sono stati inoltre investigati i fattori predittivi relativi ai cambiamenti multipli e allo switch back nei consumatori occasionali di farmaci biologici per la psoriasi e l'artrite psoriasica. I risultati hanno indicato che i pazienti che iniziano la terapia con anti-IL presentano un rischio significativamente inferiore sia di multiple switch che di switch back. Questa riduzione del rischio è rimasta significativa a tre anni di follow-up, ma non ha mostrato differenze rilevanti dopo cinque anni. Le analisi hanno rivelato che, durante il follow-up, i pazienti più anziani hanno un minor rischio di fare multiple switch e switch back, mentre le donne hanno un rischio più elevato di switch back (+25%) rispetto agli uomini. Inoltre, l'utilizzo precedente di cDMARD prima dell'avvio della terapia biologica è stato associato ad un aumento del rischio di multiple switch, con un incremento di quasi il 10%.

Nonostante le linee guida generalmente consiglino l'utilizzo di farmaci biologici come opzione di seconda linea, seguendo i cDMARD convenzionali, nei pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica, è degno di nota che in questo studio solo il 60% degli utilizzatori incidenti di farmaci biologici aveva precedentemente ricevuto trattamenti

con cDMARD. Questo dato è in sintonia con i risultati di uno studio condotto da Giometto et al. su una coorte italiana di pazienti con psoriasi. Tuttavia, in analogia alla psoriasi, adalimumab e secukinumab possono essere considerati trattamenti di prima linea nel caso in cui i farmaci sistemici convenzionali non fornissero una risposta adeguata. Per quanto riguarda l'artrite psoriasica, i farmaci biologici possono essere impiegati anche senza un pregresso trattamento cDMARD, in circostanze specifiche come l'entesite inequivocabile e una risposta inadeguata a FANS o iniezioni locali di glucocorticoidi. Tuttavia, è possibile che la percentuale di consumatori biologici con una precedente storia di trattamento con cDMARD sia stata sottostimata, poiché tali farmaci possono occasionalmente essere ottenuti privatamente, specialmente quando il costo dei farmaci sistemici convenzionali (come il metotrexato) risulta relativamente inferiore rispetto a quello dei farmaci biologici, rendendo così non tracciabili le relative prescrizioni attraverso il database delle richieste.

Questa indagine presenta diversi punti di forza. Inizialmente, la coorte inclusa comprende un numero significativo di pazienti (≥ 30.000 consumatori incidenti di farmaci biologici per psoriasi o artrite psoriasica) con un periodo di follow-up mediano di 4,5 anni. In secondo luogo, l'inclusione dei dati provenienti da sette regioni italiane, rappresentando sia il nord, il centro e il sud del paese, contribuisce a garantire che i risultati siano rappresentativi a livello nazionale. Terzo, l'analisi ha considerato tutti i farmaci biologici approvati per la gestione di psoriasi e artrite psoriasica, evitando di limitarsi al modello di passaggio solo tra quelli approvati per una specifica malattia, come osservato in studi precedenti. Inoltre, abbiamo esplorato sia gli switch medici che quelli non medici, in risposta all'interesse per il crescente numero di biosimilari sul mercato. Infine, abbiamo investigato i fattori predittivi dei multipli switch e switch back di farmaci biologici in una vasta coorte di pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica, una prospettiva che finora è rimasta inesplorata nella letteratura scientifica. Tuttavia, alcune limitazioni richiedono cautela. In primo luogo, l'algoritmo utilizzato per distinguere tra psoriasi e artrite psoriasica potrebbe aver classificato erroneamente alcuni pazienti poiché i dati amministrativi non raccolgono specificamente l'esatta indicazione per l'uso dei farmaci biologici. Ad esempio, abbiamo trovato il 12% dei pazienti trattati con abatacept (che è approvato solo per l'artrite psoriasica) con un'indicazione per la psoriasi: poiché l'artrite psoriasica spesso si verifica dopo una

diagnosi di psoriasi, l'algoritmo può aver classificato erroneamente questi pazienti con un'indicazione per la psoriasi. In secondo luogo, i dati amministrativi non forniscono informazioni sui motivi dello switch (ad esempio mancanza di efficacia, insorgenza di reazioni avverse, ecc.) e sulla gravità delle malattie, che potrebbero aver fornito informazioni clinicamente rilevanti.

CAPITOLO 9 - CONCLUSIONI

In conclusione, questo ampio studio basato su una parte della popolazione italiana ha fornito importanti informazioni a tre anni di follow-up su oltre 1/3 utilizzatori incidenti di farmaci biologici per Psoriasi e Artrite Psoriasica, rivelando che oltre il 10% ha sperimentato almeno uno switch o swap di trattamento. I pazienti che hanno iniziato la terapia con inibitori del TNF-alfa hanno mostrato cambiamenti più rapidi e frequenti rispetto a quelli che hanno iniziato con anti-IL, associati a un minor rischio di multiple switch e switch back nel periodo di osservazione. Inoltre, donne e pazienti più giovani tra coloro che iniziano la terapia biologica presentano un rischio maggiore di switch back.

È degno di nota il fatto che il tipo di farmaco biologico impiegato all'inizio della terapia possa influenzare la frequenza e la tipologia di modifiche terapeutiche nel lungo periodo. Tali evidenze enfatizzano l'importanza di un monitoraggio costante e di una comunicazione aperta tra medici e pazienti al fine di personalizzare la terapia in base alle specifiche esigenze di ogni singolo paziente.

CAPITOLO 10 - BIBLIOGRAFIA

Addis, A. (2018). Biosimilari: l'Agencia Italiana del Farmaco prende posizione. *Recenti Progressi in Medicina*, 109(4), 214-215.

AIFA (2018). Secondo Position Paper. Sui Farmaci Biosimilari.

Al-Salama, Z. T., & Scott, L. J. (2018). Guselkumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *American Journal of Clinical Dermatology*, 19, 907-918.

Alinaghi, F., Calov, M., Kristensen, L. E., Gladman, D. D., Coates, L. C., Jullien, D. & Egeberg, A. (2019). Prevalence of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis of observational and clinical studies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(1), 251-265.

Alwan, W., & Nestle, F. O. (2015). Pathogenesis and treatment of psoriasis: exploiting pathophysiological pathways for precision medicine. *Clin Exp Rheumatol*, 33(5 Suppl 93), S2-6.

Ambarus, C., Yeremenko, N., Tak, P. P., & Baeten, D. (2012). Pathogenesis of spondyloarthritis: autoimmune or autoinflammatory?. *Current opinion in rheumatology*, 24(4), 351-358.

Armstrong, A. W., & Read, C. (2020). Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review. *Jama*, 323(19), 1945-1960.

Armstrong, A. W., Lynde, C. W., McBride, S. R., Ståhle, M., Edson-Heredia, E., Zhu, B., ... & Gordon, K. B. (2016). Effect of ixekizumab treatment on work productivity for patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: analysis of results from 3 randomized phase 3 clinical trials. *JAMA dermatology*, 152(6), 661-669.

Armstrong, A. W., Patel, M., Li, C., Garg, V., Mandava, M. R., & Wu, J. J. (2023). Real-world switching patterns and associated characteristics in patients with psoriasis treated with biologics in the United States. *Journal of Dermatological Treatment*, 34(1), 2200870.

Australian Government Department of Health. Who chooses whether the biosimilar medicine or the reference biological medicine is used?

Bangert, C., & Kopp, T. (2018). Tildrakizumab for the treatment of psoriasis. *Immunotherapy*, 10(13), 1105-1122.

Beissert, S., Cavazzana, I., Mascia, F., Meroni, P., Pastore, S., Tessari, G., & Girolomoni, G. (2006). Mechanisms of immune-mediated skin diseases: an overview. *Clinical and experimental rheumatology*, 24(1), S1.

Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009 (BPCIA).

Blauvelt, A., Chiricozzi, A., & Ehst, B. D. (2020). Bimekizumab. *Current Dermatology Reports*, 9, 36-42.

Blauvelt, A., Lacour, J. P., Fowler Jr, J. F., Weinberg, J. M., Gospodinov, D., Schuck, E., & Leonardi, C. L. (2018). Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *British Journal of Dermatology*, 179(3), 623-631.

Blauvelt, A., Reich, K., Tsai, T. F., Tying, S., Vanaclocha, F., Kingo, K., & Thaçi, D. (2017). Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: results from the CLEAR study. *Journal of the american academy of dermatology*, 76(1), 60-69.

Braun, J., Kästner, P., Flaxenberg, P., Währisch, J., Hanke, P., Demary, W., & MC-MTX. 6/RH Study Group. (2008). Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis & Rheumatism*, 58(1), 73-81.

Brownstone, N. D., Hong, J., Mosca, M., Haderler, E., Liao, W., Bhutani, T., & Koo, J. (2021). Biologic treatments of psoriasis: an update for the clinician. *Biologics: Targets and Therapy*, 39-51.

Cauchi, R. (2016, June). State laws and legislation related to biologic medications and substitution of biosimilars. In *National Conference of State Legislatures*. June.

Chastek, B., White, J., Van Voorhis, D., Tang, D., & Stolshek, B. S. (2016). A retrospective cohort study comparing utilization and costs of biologic therapies and JAK inhibitor therapy across four common inflammatory indications in adult US managed care patients. *Advances in therapy*, 33, 626-642.

Chimenti, M. S., Caso, F., Alivernini, S., De Martino, E., Costa, L., Toluoso, B., & Perricone, R. (2019). Amplifying the concept of psoriatic arthritis: The role of autoimmunity in systemic psoriatic disease. *Autoimmunity Reviews*, 18(6), 565-575.

Chládek, J., Simková, M., Vanecková, J., Hroch, M., Chládkova, J., Martínková, J., & Beránek, M. (2008). The effect of folic acid supplementation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral methotrexate during the remission-induction period of treatment for moderate-to-severe plaque psoriasis. *European journal of clinical pharmacology*, 64, 347-355.

Choe, J. Y., Prodanovic, N., Niebrzydowski, J., Staykov, I., Dokoupilova, E., Baranauskaite, A., & Smolen, J. S. (2017). A randomised, double-blind, phase III study comparing SB2, an infliximab biosimilar, to the infliximab reference product Remicade in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 58-64.

Chren, M. M., Lasek, R. J., Quinn, L. M., Mostow, E. N., & Zyzanski, S. J. (1996). Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *Journal of investigative Dermatology*, 107(5), 707-713.

Clark, R. A. (2015). Resident memory T cells in human health and disease. *Science translational medicine*, 7(269), 269rv1-269rv1.

Costa, O. S., Salam, T., Duhig, A., Patel, A. A., Cameron, A., Voelker, J., & Coleman, C. I. (2020). Specialist physician perspectives on non-medical switching of prescription medications. *Journal of market access & health policy*, 8(1), 1738637.

Curmin, R., Guillo, S., De Rycke, Y., Bachelez, H., Beylot-Barry, M., Beneton, N., & PSOBIOTEQ Study Group. (2022). Switches between biologics in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the French cohort PSOBIOTEQ. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 36(11), 2101-2112.

D'Angelo, S., Tramontano, G., Gilio, M., Leccese, P., & Olivieri, I. (2017). Review of the treatment of psoriatic arthritis with biological agents: choice of drug for initial therapy and switch therapy for non-responders. *Open access rheumatology: research and reviews*, 21-28.

da Silva, A. J., Brickelmaier, M., Majeau, G. R., Li, Z., Su, L., Hsu, Y. M., & Hochman, P. S. (2002). Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induces CD16 signaling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD2+ cells. *The Journal of Immunology*, 168(9), 4462-4471.

Dadlani, C., & Orlow, S. J. (2005). Treatment of children and adolescents with methotrexate, cyclosporine, and etanercept: review of the dermatologic and rheumatologic literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 52(2), 316-340.

Das, D., Akhtar, S., Kurra, S., Gupta, S., & Sharma, A. (2019). Emerging role of immune cell network in autoimmune skin disorders: an update on pemphigus, vitiligo and psoriasis. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 45, 35-44.

Derbyshire, M. (2015). Update on US state legislation on biosimilars substitution. *Generics and Biosimilars Initiative Journal*, 4(2), 95-98.

Derbyshire, M. (2017). Interchangeability of biosimilars in the US and around the world. *GaBI J*, 6, 97-98.

Dörner, T., & Kay, J. (2015). Biosimilars in rheumatology: current perspectives and lessons learnt. *Nature Reviews Rheumatology*, *11*(12), 713-724.

Doshi, J. A., Takeshita, J., Pinto, L., Li, P., Yu, X., Rao, P., & Gelfand, J. M. (2016). Biologic therapy adherence, discontinuation, switching, and restarting among patients with psoriasis in the US Medicare population. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *74*(6), 1057-1065.

Ebbers, H. C., Muenzberg, M., & Schellekens, H. (2012). The safety of switching between therapeutic proteins. *Expert opinion on biological therapy*, *12*(11), 1473-1485.

Edwards, C. J., Hercogová, J., Albrand, H., & Amiot, A. (2019). Switching to biosimilars: current perspectives in immune-mediated inflammatory diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy*, *19*(10), 1001-1014.

Ellinghaus, E., Stuart, P. E., Ellinghaus, D., Nair, R. P., Debrus, S., Raelson, J. V., & Franke, A. (2012). Genome-wide meta-analysis of psoriatic arthritis identifies susceptibility locus at REL. *Journal of Investigative Dermatology*, *132*(4), 1133-1140.

EMA. Biosimilar medicines can be interchanged. European Medicines Agency. Published September 19, 2022. Accessed November 4, 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>

Engwerda, C. R., & Kaye, P. M. (2000). Organ-specific immune responses associated with infectious disease. *Immunology today*, *21*(2), 73-78.

European Commission. What you need to know about biosimilar medicinal products. www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/biosimilars_report_en.pdf.

Faerber, L., Braeutigam, M., Weidinger, G., Mrowietz, U., Christophers, E., Schulze, H. J., ... & Drechsler, S. (2001). Cyclosporine in severe psoriasis: results of a meta-analysis in 579 patients. *American journal of clinical dermatology*, *2*, 41-47.

FDA. Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. 2019.

Feldman, S. R., Reznichenko, N., Pulka, G., Kingo, K., Galdava, G., Berti, F., & Stroissnig, H. (2021). Efficacy, Safety and immunogenicity of AVT02 versus originator adalimumab in subjects with moderate to severe chronic plaque psoriasis: a multicentre, double-blind, randomised, parallel group, active control, phase iii study. *BioDrugs*, *35*, 735-748.

- Feldman, S. R., Zhao, Y., Navaratnam, P., Friedman, H. S., Lu, J., & Helen Tran, M. (2015). Patterns of medication utilization and costs associated with the use of etanercept, adalimumab, and ustekinumab in the management of moderate-to-severe psoriasis. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 21(3), 201-209.
- Fiorino, G., Girolomoni, G., Lapadula, G., Orlando, A., Danese, S., & Olivieri, I. (2014). The use of biosimilars in immune-mediated disease: a joint Italian Society of Rheumatology (SIR), Italian Society of Dermatology (SIDeMaST), and Italian Group of Inflammatory Bowel Disease (IG-IBD) position paper. *Autoimmunity reviews*, 13(7), 751-755.
- Fleischmann, R., Jairath, V., Mysler, E., Nicholls, D., & Declerck, P. (2020). Nonmedical switching from originators to biosimilars: does the nocebo effect explain treatment failures and adverse events in rheumatology and gastroenterology?. *Rheumatology and Therapy*, 7, 35-64.
- Genovese, M. C., Becker, J. C., Schiff, M., Luggen, M., Sherrer, Y., Kremer, J., & Dougados, M. (2005). Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *New England Journal of Medicine*, 353(11), 1114-1123.
- Gianfredi, V., Casu, G., Bricchi, L., Kacerik, E., Rongioletti, F., & Signorelli, C. (2022). Epidemiology of psoriasis in Italy: burden, cost, comorbidities and patients' satisfaction. A systematic review. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 93(6).
- Giometto, S., Tillati, S., Baglietto, L., De Bortoli, N., Mosca, M., Conte, M., & Lucenteforte, E. (2022). Use of Biological Drugs for Psoriasis: A Drug-Utilization Study Using Tuscan Administrative Databanks. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(11), 6799.
- Girolomoni, G., & la Sala, A. (2005). Dendritic cells (T-lymphocyte stimulating). *eLS*.
- Gisoni, P., Altomare, G., Ayala, F., Bardazzi, F., Bianchi, L., Chiricozzi, A., & Girolomoni, G. (2017). Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 31(5), 774-790.
- Gisoni, P., Del Giglio, M., Cotena, C., & Girolomoni, G. (2008). Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *British Journal of Dermatology*, 158(6), 1345-1349.
- Gniadecki, R., Bang, B., Bryld, L. E., Iversen, L., Lasthein, S., & Skov, L. (2015). Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*, 172(1), 244-252.
- Gordon, K. B., Bachelez, H., Blauvelt, A., Strober, B., Harbers, S., Valdes, J., & Reich, K. (2020). 16332 Pooled long-term safety analysis of risankizumab in patients with

moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(6), AB176.

Gordon, K. B., Blauvelt, A., Papp, K. A., Langley, R. G., Luger, T., Ohtsuki, M., & Leonardi, C. L. (2016). Phase 3 trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 375(4), 345-356.

Gordon, K. B., Papp, K. A., Hamilton, T. K., Walicke, P. A., Dummer, W., Li, N., & Efalizumab Study Group. (2003). Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Jama*, 290(23), 3073-3080.

Gottlieb, A. B., Casale, T. B., Frankel, E., Goffe, B., Lowe, N., Ochs, H. D., & Gordon, K. B. (2003). CD4+ T-cell-directed antibody responses are maintained in patients with psoriasis receiving alefacept: results of a randomized study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 49(5), 816-825.

Gottlieb, A. B., Griffiths, C. E. M., Ho, V. C., Lahfa, M., Mrowietz, U., Murrell, D. F., ... & Multi-Centre Investigator Group. (2005). Oral pimecrolimus in the treatment of moderate to severe chronic plaque-type psoriasis: a double-blind, multicentre, randomized, dose-finding trial. *British Journal of Dermatology*, 152(6), 1219-1227.

Gottlieb, A. B., Masuda, S., Ramamurthi, R., Abdulghani, A., Romano, P., Chaudhari, U., ... & Wagner, C. L. (2003). Pharmacodynamic and pharmacokinetic response to anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibody (infliximab) treatment of moderate to severe psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 48(1), 68-75.

Gray, T., Bertch, K., Galt, K., Gonyeau, M., Karpiuk, E., Oyen, L., & Vermeulen, L. C. (2005). Guidelines for Therapeutic Interchange—2004: American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 25(11), 1666-1680.

Hägg, D., Sundström, A., Eriksson, M., & Schmitt-Egenolf, M. (2017). Severity of psoriasis differs between men and women: a study of the clinical outcome measure psoriasis area and severity index (PASI) in 5438 Swedish register patients. *American journal of clinical dermatology*, 18, 583-590.

Iskandar, I. Y. K., Ashcroft, D. M., Warren, R. B., Evans, I., McElhone, K., Owen, C. M., ... & Griffiths, C. E. M. (2017). Patterns of biologic therapy use in the management of psoriasis: cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *British Journal of Dermatology*, 176(5), 1297-1307.

Johnston, A., Gudjonsson, J. E., Sigmundsdottir, H., Ludviksson, B. R., & Valdimarsson, H. (2005). The anti-inflammatory action of methotrexate is not mediated by lymphocyte apoptosis, but by the suppression of activation and adhesion molecules. *Clinical Immunology*, 114(2), 154-163.

- Jullien, D., Prinz, J. C., & Nestle, F. O. (2015). Immunogenicity of biotherapy used in psoriasis: the science behind the scenes. *Journal of Investigative Dermatology*, *135*(1), 31-38.
- Kanwar, A. J., Yadav, S., & Dogra, S. (2010). Psoriasis: What is new in nonbiologic systemic therapy in the era of biologics?. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, *76*, 622.
- Karmacharya, P., Chakradhar, R., & Ogdie, A. (2021). The epidemiology of psoriatic arthritis: A literature review. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, *35*(2), 101692.
- Kaufman, B. P., & Alexis, A. F. (2018). Psoriasis in skin of color: insights into the epidemiology, clinical presentation, genetics, quality-of-life impact, and treatment of psoriasis in non-white racial/ethnic groups. *American Journal of Clinical Dermatology*, *19*(3), 405-423.
- Kirkham, B. W., Kavanaugh, A., & Reich, K. (2014). Interleukin-17A: a unique pathway in immune-mediated diseases: psoriasis, psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Immunology*, *141*(2), 133-142.
- Kopp, T., Riedl, E., Bangert, C., Bowman, E. P., Greisenegger, E., Horowitz, A., & Khalilieh, S. (2015). Clinical improvement in psoriasis with specific targeting of interleukin-23. *Nature*, *521*(7551), 222-226.
- Korman, N. J. (2020). Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence?. *British Journal of Dermatology*, *182*(4), 840-848.
- Kremer, J. M., Dougados, M., Emery, P., Durez, P., Sibia, J., Shergy, W., & Moreland, L. W. (2005). Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, *52*(8), 2263-2271.
- Kumar, B., Saraswat, A., & Kaur, I. (2002). Short-term methotrexate therapy in psoriasis: a study of 197 patients. *International journal of dermatology*, *41*(7), 444-448.
- Kupper, T. S., & Fuhlbrigge, R. C. (2004). Immune surveillance in the skin: mechanisms and clinical consequences. *Nature Reviews Immunology*, *4*(3), 211-222
- Lebwohl, M., Drake, L., Menter, A., Koo, J., Gottlieb, A. B., Zanolli, M., ... & McClelland, P. (2001). Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *45*(4), 544-553.
- Leonardi, C. L., Kimball, A. B., Papp, K. A., Yeilding, N., Guzzo, C., Wang, Y., ... & Gordon, K. B. (2008). 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). *The Lancet*, *371*(9625), 1665-1674.

Li, Y., Wu, Z., Zhao, S., Wu, X., Kuang, Y., Yan, Y., & Wang, Y. (2020). PSENet: Psoriasis severity evaluation network. In *Proceedings of the AAAI Conference on Artificial Intelligence* (Vol. 34, No. 01, pp. 800-807).

Liu, Y., Helms, C., Liao, W., Zaba, L. C., Duan, S., Gardner, J., ... & Bowcock, A. M. (2008). A genome-wide association study of psoriasis and psoriatic arthritis identifies new disease loci. *PLoS genetics*, *4*(4), e1000041.

Lowes, M. A. (2014). Suarez-Fariñas M, Krueger JG. *Immunology of psoriasis. Annu Rev Immunol*, *32*, 227-255.

Lu, J., Manton, J. H., Kazmierczak, E. D., & Sinclair, R. (2010). Erythema detection in digital skin images. In *2010 IEEE International Conference on Image Processing* (pp. 2545-2548). IEEE.

Lynch, M., Roche, L., Horgan, M., Ahmad, K., Hackett, C., & Ramsay, B. (2017). Peritoneal tuberculosis in the setting of ustekinumab treatment for psoriasis. *JAAD case reports*, *3*(3), 230-232.

Macaulay, R., & Hugon, M. (2018). Biosimilar Market Access—Comparing the US and European Markets. *Value in Health*, *21*, S91

Markham, T., Watson, A., & Rogers, S. (2002). Adverse effects with long-term cyclosporin for severe psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*, *27*(2), 111-114.

McGonagle, D., & McDermott, M. F. (2006). A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS medicine*, *3*(8), e297.

Mease, P., & Goffe, B. S. (2005). Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *52*(1), 1-19.

Meijboom, R. W., Gardarsdottir, H., Becker, M. L., Ten Wolde, S., Egberts, T. C., & Giezen, T. J. (2021). Incidence of and Reasons and Determinants Associated with Retransitioning from Biosimilar Etanercept to Originator Etanercept. *BioDrugs*, *35*, 765-772.

Menter, A., Gordon, K., Carey, W., Hamilton, T., Glazer, S., Caro, I., ... & Efalizumab Study Group. (2005). Efficacy and safety observed during 24 weeks of efalizumab therapy in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *Archives of dermatology*, *141*(1), 31-38.

Menter, A., Gottlieb, A., Feldman, S. R., Van Voorhees, A. S., Leonardi, C. L., Gordon, K. B., ... & Bhushan, R. (2008). Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *58*(5), 826-850.

- Menter, A., Korman, N. J., Elmets, C. A., Feldman, S. R., Gelfand, J. M., Gordon, K. B., & Bhushan, R. (2009). 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *61*(3), 451-485.
- Menter, A., Tying, S. K., Gordon, K., Kimball, A. B., Leonardi, C. L., Langley, R. G., & Papp, K. (2008). Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *58*(1), 106-115.
- Mody, E., Husni, M. E., Schur, P., & Qureshi, A. A. (2007). Multidisciplinary evaluation of patients with psoriasis presenting with musculoskeletal pain: a dermatology: rheumatology clinic experience. *British Journal of Dermatology*, *157*(5), 1050-1051.
- Mrowietz, U., Kragballe, K., Reich, K., Spuls, P., Griffiths, C. E. M., Nast, A., & Yawalkar, N. (2011). Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of dermatological research*, *303*, 1-10.
- Mustafa, A. A., & Al-Hoqail, I. A. (2013). Biologic systemic therapy for moderate-to-severe psoriasis: a review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, *8*(3), 142-150.
- Nair, R. P., Stuart, P. E., Nistor, I., Hiremagalore, R., Chia, N. V., Jenisch, S., & Elder, J. T. (2006). Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *The American Journal of Human Genetics*, *78*(5), 827-851.
- Nast, A., Kopp, I., Augustin, M., Banditt, K. B., Boehncke, W. H., Follmann, M., & Rzany, B. (2007). German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Archives of dermatological research*, *299*, 111-138.
- Nestle, F. O., Kaplan, D. H., & Barker, J. (2009). Mechanisms of disease: psoriasis. *New England Journal of Medicine*, *361*(5), 496-509.
- Nguyen, E., Weeda, E. R., Sobieraj, D. M., Bookhart, B. K., Piech, C. T., & Coleman, C. I. (2016). Impact of non-medical switching on clinical and economic outcomes, resource utilization and medication-taking behavior: a systematic literature review. *Current Medical Research and Opinion*, *32*(7), 1281-1290.
- NHS, (2019). What is a Biosimilar Medicine?
- O'Rielly, D. D., & Rahman, P. (2011). Genetics of susceptibility and treatment response in psoriatic arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, *7*(12), 718-732.
- Ogdie, A., Langan, S., Love, T., Haynes, K., Shin, D., Seminara, N., ... & Gelfand, J. M. (2013). Prevalence and treatment patterns of psoriatic arthritis in the UK. *Rheumatology*, *52*(3), 568-575.

- Papp, K. A., Langley, R. G., Lebwohl, M., Krueger, G. G., Szapary, P., Yeilding, N., & Reich, K. (2008). 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). *The Lancet*, *371*(9625), 1675-1684.
- Papp, K., Bachelez, H., Costanzo, A., Foley, P., Gooderham, M., Kaur, P., & Strober, B. (2017). Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *76*(6), 1093-1102.
- Parisi, R., Symmons, D. P., Griffiths, C. E., & Ashcroft, D. M. (2013). Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*, *133*(2), 377-385.
- Park, C. O., & Kupper, T. S. (2015). The emerging role of resident memory T cells in protective immunity and inflammatory disease. *Nature medicine*, *21*(7), 688-697.
- Pasparakis, M., Haase, I., & Nestle, F. O. (2014). Mechanisms regulating skin immunity and inflammation. *Nature reviews immunology*, *14*(5), 289-301.
- Perrett, C. M., Ilchyshyn, A., & Berth-Jones, J. (2003). Cyclosporin in childhood psoriasis. *Journal of dermatological treatment*, *14*(2), 113-118.
- Perrone, V., Giacomini, E., Sangiorgi, D., Andretta, M., Menti, A. M., Naclerio, M., & Degli Esposti, L. (2020). Treatment pattern analysis and health-care resource consumption on patients with psoriatic arthritis or ankylosing spondylitis treated with biological drugs in a northern Italian region. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 509-521.
- Perrone, V., Losi, S., Filippi, E., Mezzetti, M., Dovizio, M., Sangiorgi, D., & Degli Esposti, L. (2022). Analysis of the pharmacoutilization of biological drugs in psoriatic arthritis patients: a real-world retrospective study among an Italian population. *Rheumatology and Therapy*, *9*(3), 875-890.
- Perrone, V., Losi, S., Filippi, E., Sangiorgi, D., & Degli Esposti, L. (2021). Pattern of drug use in patients with psoriatic arthritis in Italy: study in a real-world setting. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, *21*(4), 721-727.
- Peyrin-Biroulet, L., Lönnfors, S., Roblin, X., Danese, S., & Avedano, L. (2017). Patient perspectives on biosimilars: a survey by the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations. *Journal of Crohn's and Colitis*, *11*(1), 128-133.
- Pieper, J., Herrath, J., Raghavan, S., Muhammad, K., Vollenhoven, R. V., & Malmström, V. (2013). CTLA4-Ig (abatacept) therapy modulates T cell effector functions in autoantibody-positive rheumatoid arthritis patients. *BMC immunology*, *14*(1), 1-9.

- Pirzada, S., Tomi, Z., & Gulliver, W. (2007). A review of biologic treatments for psoriasis with emphasis on infliximab. *Skin Therapy Letter*, 12(3), 1-4.
- Prey, S., & Paul, C. (2009). Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *British Journal of Dermatology*, 160(3), 622-628.
- Prey, S., Paul, C., Bronsard, V., Puzenat, E., Gourraud, P. A., Aractingi, S., & Ortonne, J. P. (2010). Assessment of risk of psoriatic arthritis in patients with plaque psoriasis: a systematic review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 24, 31-35.
- Reich, K., Papp, K., Blauvelt, A., Langley, R., Armstrong, A., Warren, R. B., & Lebwohl, M. (2020). Efficacy and Safety of Bimekizumab in Patients with Moderate to Severe Plaque Psoriasis: Results from BE VIVID, a 52-Week Phase 3, Randomized, Double-Blinded, Ustekinumab-and Placebo-Controlled Study. *SKIN The Journal of Cutaneous Medicine*, 4(6), s82-s82.
- Reich, K., Rich, P., Maari, C., Bissonnette, R., Leonardi, C., Menter, A., & AMAF investigators. (2019). Efficacy and safety of mirikizumab (LY3074828) in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: results from a randomized phase II study. *British Journal of Dermatology*, 181(1), 88-95.
- Rémuzat, C., Kapuśniak, A., Caban, A., Ionescu, D., Radière, G., Mendoza, C., & Toumi, M. (2017). Supply-side and demand-side policies for biosimilars: an overview in 10 European member states. *Journal of Market Access & Health Policy*, 5(1), 1307315.
- Rosen, C. F., Mussani, F., Chandran, V., Eder, L., Thavaneswaran, A., & Gladman, D. D. (2012). Patients with psoriatic arthritis have worse quality of life than those with psoriasis alone. *Rheumatology*, 51(3), 571-576.
- Sagi, L., & Trau, H. (2011). The koebner phenomenon. *Clinics in dermatology*, 29(2), 231-236.
- Sahu, R., Ganapati, A., & Mathew, A. J. (2022). Biologics in Psoriatic Arthritis. In *Handbook of Biologics for Rheumatological Disorders* (pp. 31-53). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Salgado-Boquete, L., Carrascosa, J. M., Llamas-Velasco, M., Ruiz-Villaverde, R., de la Cueva, P., & Belinchón, I. (2021). A new classification of the severity of psoriasis: what's moderate psoriasis?. *Life*, 11(7), 627.
- Salim, A., Tan, E., Ilchyshyn, A., & Berth-Jones, J. (2006). Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology*, 154(6), 1169-1174.

- Sauna, Z. E., Richards, S. M., Maillere, B., Jury, E. C., & Rosenberg, A. S. (2020). Immunogenicity of proteins used as therapeutics. *Frontiers in Immunology*, *11*, 614856.
- Saurat, J. H., Stingl, G., Dubertret, L., Papp, K., Langley, R. G., Ortonne, J. P., & CHAMPION Study Investigators. (2008). Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *British Journal of Dermatology*, *158*(3), 558-566.
- Scher, J. U., Ogdie, A., Merola, J. F., & Ritchlin, C. (2019). Preventing psoriatic arthritis: focusing on patients with psoriasis at increased risk of transition. *Nature Reviews Rheumatology*, *15*(3), 153-166.
- Scotti, L., Franchi, M., Marchesoni, A., & Corrao, G. (2018). Prevalence and incidence of psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 48, No. 1, pp. 28-34). WB Saunders.
- Sethu, S., Govindappa, K., Alhaidari, M., Pirmohamed, M., Park, K., & Sathish, J. (2012). Immunogenicity to biologics: mechanisms, prediction and reduction. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, *60*, 331-344.
- Shealy, D. J., Cai, A., Staquet, K., Baker, A., Lacy, E. R., Johns, L., & Giles-Komar, J. M. (2010). Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . In *MAbs* (Vol. 2, No. 4, pp. 428-439). Taylor & Francis.
- Sofen, H., Smith, S., Matheson, R. T., Leonardi, C. L., Calderon, C., Brodmerkel, C., ... & Krueger, J. G. (2014). Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *133*(4), 1032-1040.
- Stuart, P. E., Nair, R. P., Tsoi, L. C., Tejasvi, T., Das, S., Kang, H. M., & Elder, J. T. (2015). Genome-wide association analysis of psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis reveals differences in their genetic architecture. *The American Journal of Human Genetics*, *97*(6), 816-836.
- Su, C. G., & Lichtenstein, G. R. (2003). Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology*, *125*(5), 1544-1546.
- Taylor, W., Gladman, D., Helliwell, P., Marchesoni, A., Mease, P., & Mielants, H. (2006). Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, *54*(8), 2665-2673.

Tillett, W., Costa, L., Jadon, D., Wallis, D., Cavill, C., McHUGH, J. E. S. S. I. C. A., & McHUGH, N. E. I. L. (2012). The CIASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) criteria—a retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *The Journal of rheumatology*, 39(1), 154-156.

Trifirò, G., Isgrò, V., Ingrassiotta, Y., Ientile, V., L'Abbate, L., Foti, S. S., & Massari, M. (2021). Large-scale postmarketing surveillance of biological drugs for immune-mediated inflammatory diseases through an Italian distributed multi-database healthcare network: the VALORE Project. *BioDrugs*, 35, 749-764.

Trifirò, G., Marciandò, I., & Ingrassiotta, Y. (2018). Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre-and post-marketing evidence. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(3), 309-315.

Tsai, T. F., Ho, J. C., Song, M., Szapary, P., Guzzo, C., Shen, Y. K., & PEARL Investigators. (2011). Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *Journal of dermatological science*, 63(3), 154-163

Tsai, T. F., Wang, T. S., Hung, S. T., Phiona, I., Tsai, C., Schenkel, B., & Tang, C. H. (2011). Epidemiology and comorbidities of psoriasis patients in a national database in Taiwan. *Journal of dermatological science*, 63(1), 40-46.

Tsoi, L. C., Stuart, P. E., Tian, C., Gudjonsson, J. E., Das, S., Zawistowski, M., & Elder, J. T. (2017). Large scale meta-analysis characterizes genetic architecture for common psoriasis associated variants. *Nature communications*, 8(1), 15382.

United States Food and Drug Administration. Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product; guidance for industry. 2019. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidance-industry>.

US FDA (2019). Considerations in demonstrating interchangeability with a reference product: guidance for industry.

Van De Kerkhof, P. C. (2006). Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatologic therapy*, 19(5), 252-263.

Walsh, J. A., Cai, Q., Lin, I., Fitzgerald, T., Pericone, C. D., & Chakravarty, S. D. (2020). Real-world 2-year treatment patterns among patients with psoriatic arthritis treated with injectable biologic therapies. *Current Medical Research and Opinion*, 36(7), 1245-1252.

Warren, R. B., Smith, C. H., Yiu, Z. Z., Ashcroft, D. M., Barker, J. N., Burden, A. D., & Griffiths, C. E. (2015). 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). *Journal of Investigative Dermatology*, 135(11), 2632-2640.

Weinblatt, M. E., Baranauskaite, A., Niebrzydowski, J., Dokoupilova, E., Zielinska, A., Jaworski, J., & Tseluyko, V. (2018). Phase III Randomized Study of SB 5, an Adalimumab Biosimilar, Versus Reference Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, *70*(1), 40-48.

Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012, October). Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 87, No. 10, pp. 982-990). Elsevier.

Wu, B., Muser, E., Teeple, A., Pericone, C. D., & Feldman, S. R. (2021). Treatment adherence and persistence of five commonly prescribed medications for moderate to severe psoriasis in a US commercially insured population. *Journal of Dermatological Treatment*, *32*(6), 595-602.

Xu, Z., Vu, T., Lee, H., Hu, C., Ling, J., Yan, H., & Zhou, H. (2009). Population pharmacokinetics of golimumab, an anti-tumor necrosis factor- α human monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *49*(9), 1056-1070.

Yamauchi, P. S., Sachsman, S. M., Wu, J. J., Siegel, M., Van Voorhees, A., Armstrong, A., & Kay, J. (2019). Biosimilars in dermatology: analytical, regulatory, and clinical considerations: a treatise from the medical board of the national psoriasis foundation. *Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, *4*(3), 125-132.

Yeung, H., Takeshita, J., Mehta, N. N., Kimmel, S. E., Ogdie, A., Margolis, D. J., & Gelfand, J. M. (2013). Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: a population-based study. *JAMA dermatology*, *149*(10), 1173-1179.