

Puglia
Deliberazione di Giunta Regionale 24.10.2018, n. 1888
Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l'appropriatezza prescrittiva sui farmaci Immunosoppressori sistemici ad alto costo per gli impieghi autorizzati nella Psoriasi a Placche di grado da moderato a severo.

Il Presidente, sulla base dell'istruttoria espletata dal dirigente del Servizio Politiche del Farmaco, così come confermata dal Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche e dal Direttore del Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti, riferisce quanto segue.

Premesso che:

- a seguito delle azioni di riqualificazione del Servizio Sanitario Regionale intraprese prima con il Piano di Rientro 2010-2012 prima e successivamente con il cosiddetto "Piano Operativo 2013/2015", la Regione Puglia ha approvato con D.G.R. 129/2018 il Piano Operativo per il triennio 2016/2018, nel quale sono previste, tra l'altro, specifiche azioni per il contenimento della spesa farmaceutica regionale e per ricondurre la stessa nei tetti di spesa previsti dalla normativa nazionale;
- gli ultimi dati, ancora provvisori e soggetti a possibile revisione, pubblicati dall'AIFA relativi al monitoraggio della spesa farmaceutica inerente l'acquisto diretto di farmaci nel 2017, evidenziano per la Regione Puglia un elevato scostamento rispetto al tetto di spesa stabilito (6,89%), quantificabile in euro 213.457.145.
- Tale trend di spesa risulta essere confermato anche nei primi mesi del 2018, tenuto conto che i dati provvisori ulteriormente pubblicati dall'AIFA sul monitoraggio della spesa farmaceutica per l'acquisto diretto di farmaci relativi al periodo Gen-Apr 2018, continuano ad evidenziare, per la regione Puglia, un elevato scostamento dal tetto di spesa per acquisti diretti;
- al fine di contenere la spesa farmaceutica per acquisto diretto di medicinali entro i limiti stabiliti dalla l. n. 232/2016, con Determinazione Dirigenziale n. 3 del 26/03/2018 del Direttore del Dipartimento per la promozione della Salute, del Benessere e dello Sport per tutti della Regione Puglia, si è provveduto a determinare ed assegnare, per singola Azienda pubblica del SSR, i tetti di spesa aziendali inerenti l'acquisto diretto di medicinali per l'anno 2018;
- con D.G.R. n. 983 del 12/06/2018, la Giunta Regionale ha individuato, inoltre, un elenco delle categorie farmacologiche a maggior impatto sulla spesa farmaceutica per acquisto diretto di medicinali, definendolo quale prioritario ai fini dell'implementazione delle azioni di governo e di appropriatezza prescrittiva da effettuarsi da parte dei Direttori Generali delle Aziende pubbliche del SSR;
- con la citata D.G.R. 983/2018, inoltre, è stato disposto che i Direttori Sanitari delle Aziende pubbliche SSR redigano un piano di azioni tese alla riduzione della spesa farmaceutica per acquisto diretto delle suddette categorie merceologiche con indicazione degli obiettivi analitici assegnati ai singoli Dipartimenti ed unità operative interessate;

Rilevato che:

- tra le categorie terapeutiche di cui al citato elenco occupano un posto di rilievo i farmaci immunosoppressori di cui all'ATC L04, impiegati, tra l'altro, nel trattamento di patologie Dermatologiche quali la Psoriasi cronica a placche;
- detti medicinali, con particolare riferimento alla terapia sistemica a base di farmaci Anti-TNF alfa, Anti-Interleuchina (IL) ovvero Inibitori della Fosfodiesterasi 4 (PDE4), sono generalmente caratterizzati da costi molto elevati tale per cui, nel corso del primo semestre 2018, la spesa relativa all'acquisto diretto degli stessi da parte delle strutture pubbliche del SSR, come rilevata dal Servizio Politiche del farmaco per il tramite del sistema informativo regionale Edotto e riepilogata nella Tabella 1, di cui all'Allegato A al presente provvedimento, ammonta a circa euro 7.500.000 con una proiezione di spesa annua pari a circa euro 15.000.000;
- le attuali linee guida per il trattamento della Psoriasi di grado da moderato a severo prevedono un approccio terapeutico iniziale che passa prima dall'utilizzo dei farmaci appartenenti alla categoria dei DMARDs convenzionali (riconducibili ai principi attivi Acitretina, Metotrexato e Ciclosporina) e, solo successivamente, in caso di fallimento terapeutico ovvero intolleranza agli stessi, l'avvio di una terapia con farmaci biologici ad alto costo;
- tale orientamento è confermato altresì dalle disposizioni AIFA di cui alla determinazione n. 1642/2018, che stabilisce che il trattamento della Psoriasi a placche con farmaci Anti-TNF alfa ovvero con farmaci inibitori dell'Interleuchina è carico del SSN limitatamente ai pazienti con patologia di grado da moderato a severo che non abbiano risposto o che siano risultati intolleranti (fallimento terapeutico) ad un DMARD sintetico convenzionale;
- per ciò che riguarda invece la terapia con Inibitori della PDE4 invece ai sensi di quanto disposto dalla Determinazione AIFA n. 416/2018, fermo restando quanto previsto in merito alla necessità di passare prima dall'utilizzo dei farmaci DMARDs, viene definita quale ulteriore conditio sine qua non al trattamento in regime SSN la presenza di controindicazioni o intolleranza agli Anti-TNF-a ed agli Inibitori delle Interleuchine;
- il Servizio Politiche del farmaco regionale, nell'ambito delle verifiche di appropriatezza prescrittiva, implementate in particolar modo nei confronti dei farmaci ad elevato impatto sulla spesa farmaceutica per acquisto diretto di farmaci, ha rilevato, mediante un'analisi retrospettiva effettuata tramite il sistema informativo regionale Edotto, che circa il 45 % dei pazienti arruolati al trattamento con farmaci Anti-TNF alfa, Anti-IL ovvero Inibitori della PDE4, non ha mai ricevuto precedenti prescrizioni di farmaci riferibili ad un DMARD sintetico convenzionale (tabella n. 2 dell'Allegato "A"), e che pertanto le stesse non rispetterebbero i criteri di appropriatezza prescrittiva e i vincoli di rimborsabilità in

regime SSN stabiliti dall'AIFA, inducendo un incremento ingiustificato ed inappropriato della spesa farmaceutica per acquisti diretti regionale.

Considerato che:

- l'utilizzo dei farmaci a brevetto scaduto come i biosimilari, soprattutto all'interno di categorie terapeutiche ad alto costo e ad elevato impatto sulla spesa farmaceutica quali i medicinali biologici Immunosoppressori sistemici utilizzati per il trattamento della Psoriasi a Placche, rappresenta un indubbio vantaggio per il SSR, garantendo l'accesso a farmaci di rilevante e consolidata storia clinica a costi sensibilmente inferiori rispetto agli altri farmaci ancora coperti da brevetto e, pertanto, deve essere privilegiato da parte dei medici prescrittori nell'ambito dei protocolli terapeutici avviati;
- tale orientamento è confermato anche dall'Agenzia Italiana del Farmaco, che, a tal fine, ha pubblicato di recente sul proprio sito istituzionale il documento recante "Secondo Position Paper sui farmaci Biosimilari" che testualmente recita "... i medicinali biosimilari possono svolgere un ruolo nodale offrendo l'opportunità di garantire l'accesso ai farmaci biologici per tutti i pazienti che ne necessitano e contribuendo, nel contempo, alla sostenibilità finanziaria dei sistemi sanitari...omissis...";
- lo stesso Position Paper AIFA inoltre, nel richiamare le definizioni di prodotto farmaceutico intercambiabile e di intercambiabilità di un farmaco, secondo cui:
 - a) "...è prodotto farmaceutico intercambiabile: "un prodotto che si prevede abbia lo stesso effetto clinico di un prodotto comparatore e possa essere sostituito ad esso nella pratica clinica";
 - b) "L'intercambiabilità si riferisce alla pratica medica di sostituire un farmaco con un altro, che si prevede produca il medesimo effetto clinico in un determinato contesto clinico in qualsiasi paziente, su iniziativa o con l'accordo del medico prescrittore"; chiarisce altresì che "pur considerando che la scelta di trattamento rimane una decisione clinica affidata al medico prescrittore, a quest'ultimo è anche affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari. Come dimostrato dal processo regolatorio di autorizzazione, il rapporto rischio-beneficio dei biosimilari è il medesimo di quello degli originatori di riferimento. Per tale motivo, l' AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura;
- con riferimento ai farmaci biologici Anti-TNF alfa ad alto costo per il trattamento della Psoriasi a placche, per i principi attivi Etanercept, Infliximab ed Adalimumab a brevetto scaduto, risultano disponibili in commercio anche medicinali biosimilari che, in base all'analisi farmaco-economica condotta dal Servizio Politiche del farmaco (tabella n. 3 dell'Allegato "A"), sono caratterizzati da un costo di trattamento inferiore, sia rispetto ai relativi farmaci Originatori sia rispetto agli altri principi attivi appartenenti alla classe degli Anti-TNF alfa, degli Anti-IL e degli Inibitori delle PDE4. Tale analisi è stata effettuata tenuto conto della dose media di trattamento riportata nella scheda tecnica dei farmaci in questione e degli attuali prezzi di acquisto degli stessi registrati dalle Aziende pubbliche SSR nei Prontuari Terapeutici Aziendali (PTA) del sistema informativo regionale Edotto, ovvero, in mancanza degli stessi, del prezzo ex-factory (IVA inclusa) rilevato tramite la banca dati farmadati aggiornata.

Preso atto che:

- che con DGR n. 2198/2016 sono stati assegnati gli obiettivi specifici ai Direttori Generali delle ASL e delle Aziende Ospedaliero-Universitarie per incentivare l'utilizzo di farmaci biosimilari per l'anno 2018, stabilendo, con riferimento ai farmaci immunosoppressori riferibili agli Anti-Tnf α , che la quota di adesione da raggiungere nell'impiego dei biosimilari (ovvero del farmaco a minor costo come registrato nel PTR o PTA del sistema Edotto) nei pazienti di nuova diagnosi ovvero in caso di rivalutazione dei trattamenti in corso sia > 30% rispetto al totale dei farmaci prescritti nella stessa categoria terapeutica.
- l'analisi dei dati di spesa e consumo (tabelle n. 4 e n. 4bis e 4tris dell'Allegato "A"), rilevati tramite il Sistema informativo regionale Edotto dal Servizio Politiche del Farmaco, relativamente ai farmaci Immunosoppressori sistemici ad alto costo utilizzati nel trattamento della Psoriasi a Placche, nel periodo Gen-Giu 2018, evidenzia chiaramente un anomalo e non motivato massivo ricorso da parte dei medici prescrittori a scelte terapeutiche relative a farmaci originatori (97%) a maggior costo e, di converso, solo un marginale ricorso all'utilizzo di farmaci biosimilari a brevetto scaduto sia in generale (3%) che con specifico riferimento alla categoria farmacologica dei farmaci Anti-TNF Alfa (6%), che pertanto si discosta fortemente rispetto agli obiettivi stabiliti dalla citata D.G.R. 2198/2016.
- con D.G.R. n.984/2016 e n.1706/2016 e s.m.i. è stata rispettivamente istituita e nominata la Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF), a cui la Giunta Regionale ha delegato una serie di compiti quali la "...elaborazione di linee guida a valenza regionale, per la fissazione di criteri di appropriatezza clinica nella definizione di interventi curativi per patologie particolari...";
- la citata Commissione Tecnica Regionale Farmaci, partendo dalla Linea Guida elaborata dalla Regione Veneto in merito ai farmaci per il trattamento della Psoriasi di grado da moderato a severo, ha elaborato il documento di cui all'allegato B recante "Raccomandazioni per il corretto utilizzo dei farmaci nel trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo", che costituisce parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- il citato documento di cui all'Allegato B, sulla base delle evidenze scientifiche rilevate dalla letteratura disponibile ed in accordo agli orientamenti stabiliti dall'AIFA sul corretto utilizzo dei farmaci biosimilari, definisce delle

raccomandazioni, rivolte ai medici prescrittori, per implementare l'appropriatezza prescrittiva sui medicinali ad alto costo per il trattamento della Psoriasi a Placche di grado da moderato a severo, incentivando il ricorso a farmaci biosimilari ovvero a minor costo e definendo una serie di indicatori di appropriatezza prescrittiva finalizzati al monitoraggio dei Centri Prescrittori nell'adesione alle citate raccomandazioni.

Ritenuto pertanto necessario:

- implementare, ai sensi di quanto disposto dalla D.G.R. 2198/2016, l'utilizzo di farmaci biosimilari ovvero di scelte terapeutiche a minor costo, così come individuate nella Tabella n. 2 di cui all'Allegato A, per il trattamento della Psoriasi a Placche di grado da moderato a severo, ai fini del raggiungimento degli obiettivi di performance stabiliti per i Direttori Generali Aziendali;
- adottare misure volte ad incentivare l'utilizzo appropriato dei farmaci immunosoppressori sistemici nel trattamento della Psoriasi di grado da moderato a severo e, a tal fine, approvare il documento della CTRF di cui all'allegato B recante "Raccomandazioni per il corretto utilizzo dei farmaci nel trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo", quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- disporre che i medici prescrittori, cui è affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari, conformino i loro comportamenti prescrittivi al rispetto di tali raccomandazioni, e per l'effetto:
 - a) si attengano, nei protocolli di trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo, all'utilizzo dei farmaci DMARDs convenzionali (Acitretina, Metotrexato, Ciclosporina) prima di passare a farmaci Anti TNF alfa, Anti IL o Inibitori delle PDE4;
 - b) prediligano, nell'ambito dei protocolli di trattamento con farmaci biologici, il ricorso ai medicinali biosimilari ovvero alle scelte terapeutiche a minor costo, tenendo in debita considerazione la possibilità di applicare il principio di intercambiabilità dei farmaci, così come definito dal documento AIFA recante "Secondo Position Paper sui farmaci Biosimilari", sia nei pazienti naive che in quelli già in trattamento;
- incrementare le attività di monitoraggio e verifica dell'appropriatezza prescrittiva sui medicinali immunosoppressori sistemici ad alto costo per il trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo, attraverso:
 - a) l'implementazione di controlli automatizzati sul sistema informativo regionale Edotto che, all'atto della compilazione del Piano Terapeutico Edotto, consentano di accertare, mediante un'analisi retrospettiva sul singolo paziente, che per lo stesso risultino effettivamente registrate precedenti erogazioni di farmaci DMARDs (Acitretina, Metotrexato, Ciclosporina) nel canale della farmaceutica convenzionata, ovvero, in caso contrario, restituiscano al medico prescrittore un messaggio informativo inerente la potenziale inappropriata della prescrizione effettuata.
 - b) l'implementazione nel sistema informativo regionale Edotto di specifica reportistica messa a disposizione sia dei Centri Prescrittori che degli uffici aziendali delle ASL/A.O.U. dedicati alla verifica dell'appropriatezza prescrittiva, che restituisca le informazioni relative agli indicatori di appropriatezza prescrittiva definiti nel documento di cui all'Allegato B.

Alla luce di tutto quanto su esposto, al fine di coniugare il contenimento della spesa farmaceutica con un uso appropriato dei farmaci specifici ad alto costo per il trattamento della Psoriasi a Placche di grado da moderato a severo, si propone alla valutazione della Giunta regionale:

- di prendere atto dell'analisi dei dati effettuata da parte del Servizio Politiche del farmaco e riportata in Allegato A, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, che evidenzia un elevato grado di in appropriatezza (45%) nell'utilizzo dei farmaci biologici per il trattamento della Psoriasi a Placche di grado da moderato a severo, nonché uno scarso ricorso all'uso dei biosimilari sia in generale (3%) che con specifico riferimento alla categoria farmacologica dei farmaci Anti-TNF Alfa (6%);
- di approvare il documento della CTRF di cui all'Allegato B recante "Raccomandazioni per il corretto utilizzo dei farmaci nel trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo", quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
- di disporre che i medici prescrittori, cui è affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari, conformino i loro comportamenti prescrittivi al rispetto di tali raccomandazioni, e per l'effetto:
 - a) rispettino le disposizioni AIFA secondo cui, nei protocolli di trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo, il ricorso a farmaci Anti TNF alfa, Anti IL o Inibitori delle PDE4, è consentito solo in caso di fallimento terapeutico ad un farmaco DMARDs convenzionale (Acitretina, Metotrexato, Ciclosporina), utilizzato a dosaggio raccomandato;
 - b) prediligano, nell'ambito dei protocolli di trattamento con farmaci biologici, il ricorso ai medicinali biosimilari ovvero a scelte terapeutiche a minor costo, tenendo in debita considerazione la possibilità di applicare il principio di intercambiabilità dei farmaci, così come definito dal documento AIFA recante "Secondo Position Paper sui farmaci Biosimilari", sia nei pazienti naive che in quelli già in trattamento;
- di disporre l'incremento delle attività di monitoraggio e verifica dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci Anti-TNFa, Anti-IL ed inibitori della PDE4, attraverso:
 - a) l'implementazione di controlli automatizzati sul sistema informativo regionale Edotto che, all'atto della compilazione del Piano Terapeutico Edotto, consentano di accertare, mediante un'analisi retrospettiva sul singolo paziente, che per lo stesso risultino effettivamente registrate precedenti erogazione di farmaci DMARDs

(Acitretina, Metotrexato, Ciclosporina) nel canale della farmaceutica convenzionata, ovvero, in caso contrario, restituiscano al medico prescrittore un messaggio informativo inerente la potenziale inappropriata della prescrizione effettuata.

- b) l'implementazione del sistema informativo regionale Edotto con specifica reportistica messa a disposizione sia dei Centri Prescrittori autorizzati che degli uffici aziendali delle ASL/A.O.U. dedicati alla verifica dell'appropriatezza prescrittiva, che restituisca le informazioni relative agli indicatori di appropriatezza prescrittiva definiti nel documento di cui all'Allegato B.
- di disporre che le raccomandazioni di cui all'Allegato B siano inserite quale parte integrante e sostanziale nei Piani di Azioni da redigersi, ai sensi di della D.G.R. 983/2018, a cura dei Direttori Sanitari Aziendali, ai fini alla riduzione della spesa farmaceutica per acquisto diretto delle suddette categorie merceologiche, con indicazione degli obiettivi analitici assegnati ai singoli Dipartimenti ed unità operative interessate;

“COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.Lgs. n. 118/2011 e DELLA L.R. 28/01 E S.M.E.I.”

La presente deliberazione non comporta implicazioni di natura finanziaria sia in entrata che di spesa e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

Il provvedimento del quale si propone l'adozione rientra tra quelli di competenza della Giunta regionale ai sensi dell'art.4, comma 4, lett. k) della Legge regionale n.7/1997.

Il Presidente, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, propone alla Giunta l'adozione del conseguente atto finale.

LA GIUNTA

- udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente;
- viste le dichiarazioni poste in calce al presente provvedimento;
- a voti unanimi espressi nei termini di legge:

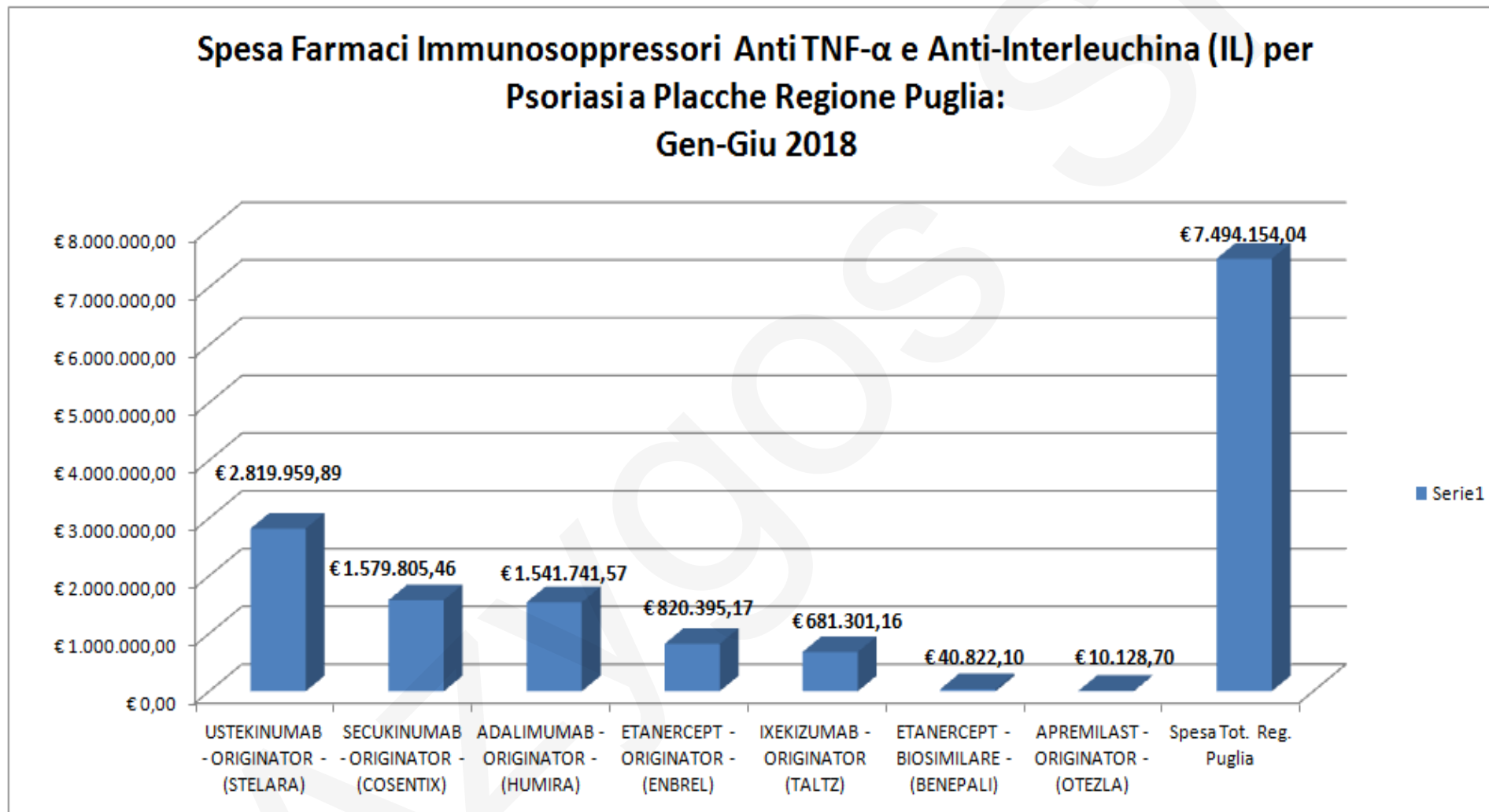
DELIBERA

1. approvare quanto espresso in narrativa, che qui si intende integralmente riportato;
2. di prendere atto dell'analisi dei dati effettuata da parte del Servizio Politiche del farmaco e riportata in Allegato A, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, che evidenzia un elevato grado di inappropriata (45%) nell'utilizzo dei farmaci biologici per il trattamento della Psoriasi a Placche di grado da moderato a severo, nonché uno scarso ricorso all'uso dei biosimilari sia in generale (3%) che con specifico riferimento alla categoria farmacologica dei farmaci Anti-TNF Alfa (6%);
3. di approvare il documento della CTRF di cui all'Allegato B recante “Raccomandazioni per il corretto utilizzo dei farmaci nel trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo”, quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento.
4. di disporre che i medici prescrittori, cui è affidato il compito di contribuire a un utilizzo appropriato delle risorse ai fini della sostenibilità del sistema sanitario e la corretta informazione del paziente sull'uso dei biosimilari, conformino i loro comportamenti prescrittivi al rispetto di tali raccomandazioni, e per l'effetto:
 - a) rispettino le disposizioni AIFA secondo cui, nei protocolli di trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo, il ricorso a farmaci Anti TNF alfa, Anti IL o Inibitori delle PDE4, è consentito solo in caso di fallimento terapeutico ad un farmaco DMARDs convenzionale (Acitretina, Metotrexato, Ciclosporina), utilizzato a dosaggio raccomandato;
 - b) prediligano, nell'ambito dei protocolli di trattamento con farmaci biologici, il ricorso ai medicinali biosimilari ovvero a scelte terapeutiche a minor costo, tenendo in debita considerazione la possibilità di applicare il principio di intercambiabilità dei farmaci, così come definito dal documento AIFA recante “Secondo Position Paper sui farmaci Biosimilari”, sia nei pazienti naive che in quelli già in trattamento.
5. di disporre l'incremento delle attività di monitoraggio e verifica dell'appropriatezza prescrittiva dei farmaci Anti-TNFa, Anti-IL ed inibitori della PDE4, attraverso:
 - a) l'implementazione di controlli automatizzati sul sistema informativo regionale Edotto che, all'atto della compilazione del Piano Terapeutico Edotto, consentano di accertare, mediante un' analisi retrospettiva sul singolo paziente, che per lo stesso risultino effettivamente registrate precedenti erogazione di farmaci DMARDs (Acitretina, Metotrexato, Ciclosporina) nel canale della farmaceutica convenzionata, ovvero, in caso contrario, restituiscano al medico prescrittore un messaggio informativo inerente la potenziale inappropriata della prescrizione effettuata.
 - b) l'implementazione del sistema informativo regionale Edotto con specifica reportistica messa a disposizione sia dei Centri Prescrittori autorizzati che degli uffici aziendali delle ASL/A.O.U. dedicati alla verifica dell'appropriatezza prescrittiva, che restituisca le informazioni relative agli indicatori di appropriatezza prescrittiva definiti nel documento di cui all'Allegato B.
6. di disporre che le raccomandazioni di cui all'Allegato B siano inserite quale parte integrante e sostanziale nei Piani di Azioni da redigersi, ai sensi di della D.G.R. 983/2018, a cura dei Direttori Sanitari Aziendali, ai fini alla riduzione della spesa farmaceutica per acquisto diretto delle suddette categorie merceologiche, con indicazione degli obiettivi analitici assegnati ai singoli Dipartimenti ed unità operative interessate;

7. di dare atto che tale azione concorre al raggiungimento della riduzione della spesa farmaceutica regionale che rappresenta obiettivo di mandato per i Direttori Generali;
8. di autorizzare il Dirigente della Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche, sentita la Commissione Tecnica Regionale Farmaci, di apportare le modifiche che dovessero rendersi necessaria al documento di cui all'allegato "B";
9. di dare mandato alla Sezione Risorse Strumentali e Tecnologiche di provvedere agli adempimenti rivenienti dal presente provvedimento;
10. di disporre la pubblicazione sul Bollettino Ufficiale della Regione Puglia.

Allegato A alla DGR recante “Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l’appropriatezza prescrittiva sui farmaci Immunosoppressori Anti-TNF alfa e Anti-Interleuchine (IL) per gli impieghi autorizzati nella Psoriasi a Placche”.

Tabella 1.



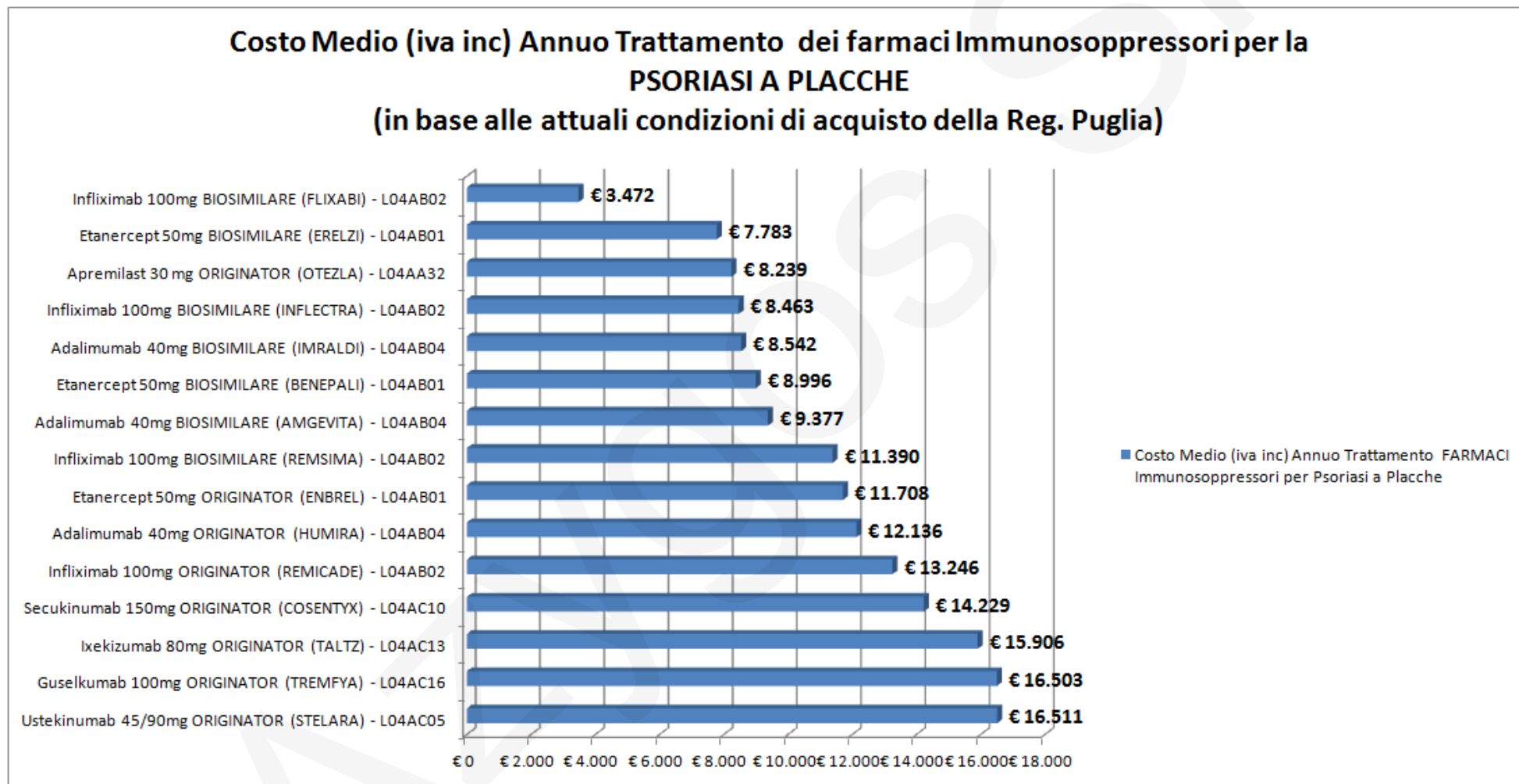
Allegato A alla DGR recante “Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l’appropriatezza prescrittiva sui farmaci Immunosoppressori Anti-TNF alfa e Anti-Interleuchine (IL) per gli impieghi autorizzati nella Psoriasi a Placche”.

Tabella 2.

Anlisi Prescrizioni informatizzate Edotto per PSORIASI A PLACCHE di farmaci ANTI TNF-A, ANTI-IL ed INIB. PDE4, con riferimento al rispetto del precedente utilizzo di un farmaco DMARDs convenzionale (Acitretina, Ciclosporina o Metotrexato)		Non appropriati			Appropriati		
Azienda SSR	Centro Prescrittore (Unità Operativa)	N.ro assistiti	% Su totale U.O.	% Su totale AZIENDA	N.ro assistiti	% Su totale	% Su totale AZIENDA
ao cons. policlinico - bari (160907)	dermatologia e venereologia universitaria ao cons. policlinico - bari (966197)	294	53,7%	53,8%	253	46,3%	46,2%
	medicina interna universitaria "guido baccelli" ao cons. policlinico - bari (966232)	3	60,0%		2	40,0%	
ao ospedali riuniti - foggia (160910)	dermatologia e venerologia osp - osp. riuniti - foggia (964108)	31	40,8%	40,8%	45	59,2%	59,2%
ASL BA (160114)	servizio di dermatologia - di venere - bari (99382)	19	51,4%	51,4%	18	48,6%	48,6%
E.E. MIULLI DI ACQUAVIVA DELLE FONTI (BA)	dermatologia - ee miulli - acquaviva delle fonti (969461)	58	48,7%	48,7%	61	51,3%	51,3%
ASL BR	dermatologia e venerologia - brindisi (967555)	129	34,1%	34,1%	249	65,9%	65,9%
E.E. CASA SOLLIEVO SOFFERENZA (FG)	dermatologia - ee casa sollievo - san giovanni rotondo (969581)	25	39,1%	39,1%	39	60,9%	60,9%
ASL LE (160116)	dermatologia e venerologia - lecce (970018) - VITO FAZZI	60	40,8%	47,1%	87	59,2%	52,9%
	le (443) - AMBULATORI ASL LE	29	69,0%		13	31,0%	
ASL TA (160112)	dermatologia - taranto (968438) - S.S. ANNUNZIATA	19	43,2%	43,5%	25	56,8%	56,5%
	medicina interna - taranto (968159) - S.S. ANNUNZIATA	1	50,0%		1	50,0%	
Totale complessivo Regione Puglia		668		45,7%	793		54,3%

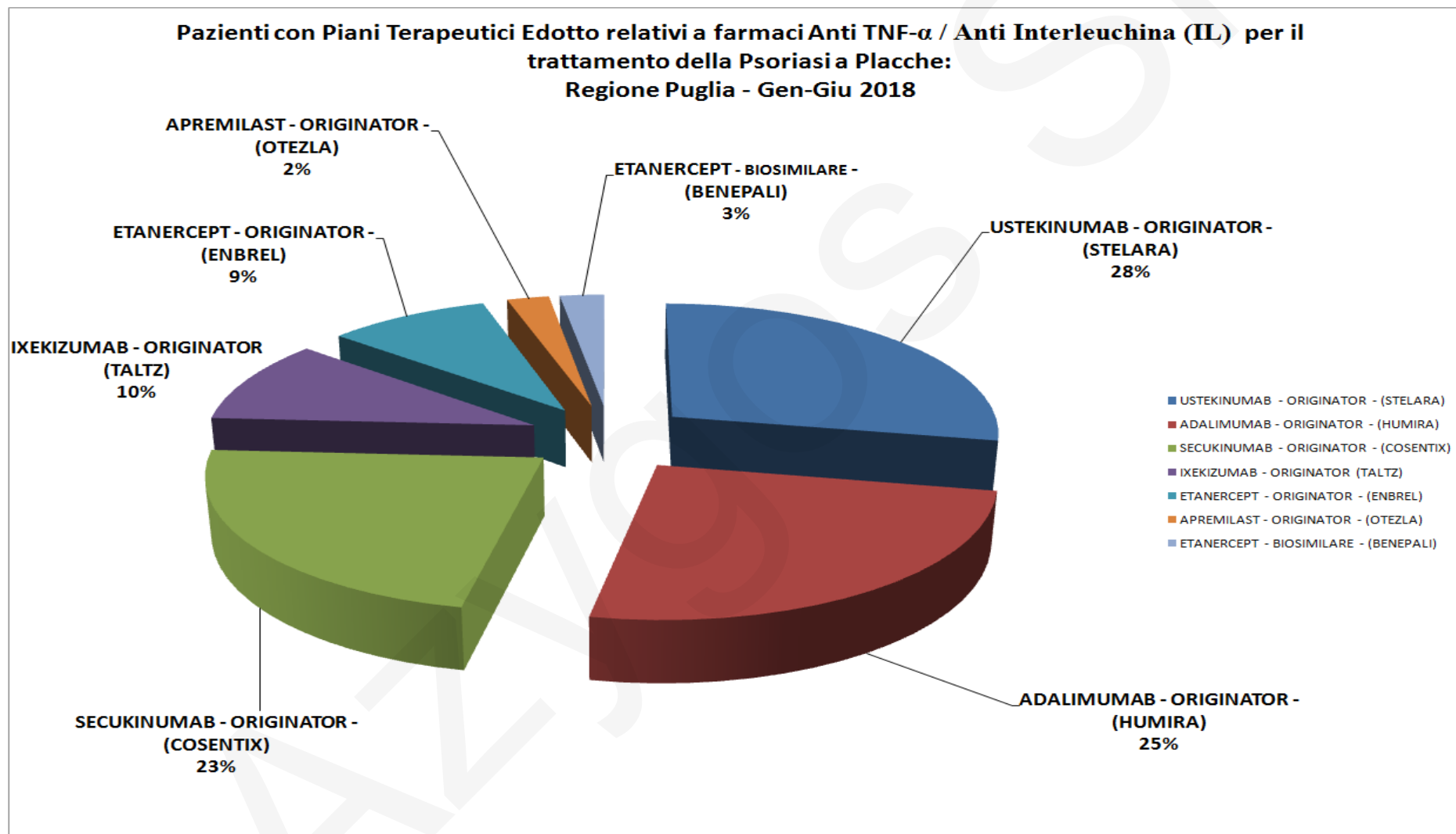
Allegato A alla DGR recante “Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l’appropriatezza prescrittiva sui farmaci Immunosoppressori Anti-TNF alfa e Anti-Interleuchine (IL) per gli impieghi autorizzati nella Psoriasi a Placche”.

Tabella 3.



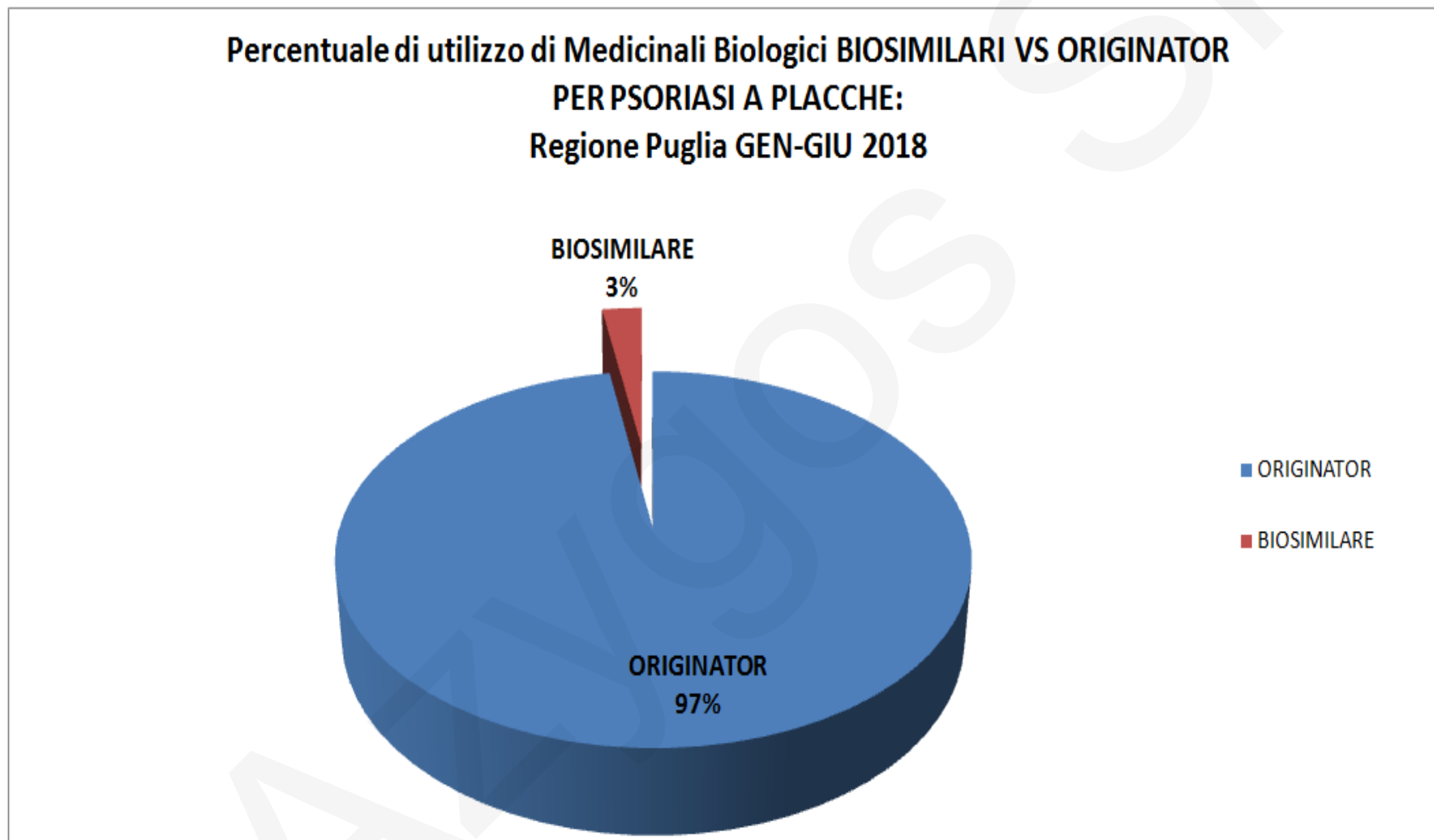
Allegato A alla DGR recante “Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l’appropriatezza prescrittiva sui farmaci Immunosoppressori Anti-TNF alfa e Anti-Interleuchine (IL) per gli impieghi autorizzati nella Psoriasi a Placche”.

Tab. 4



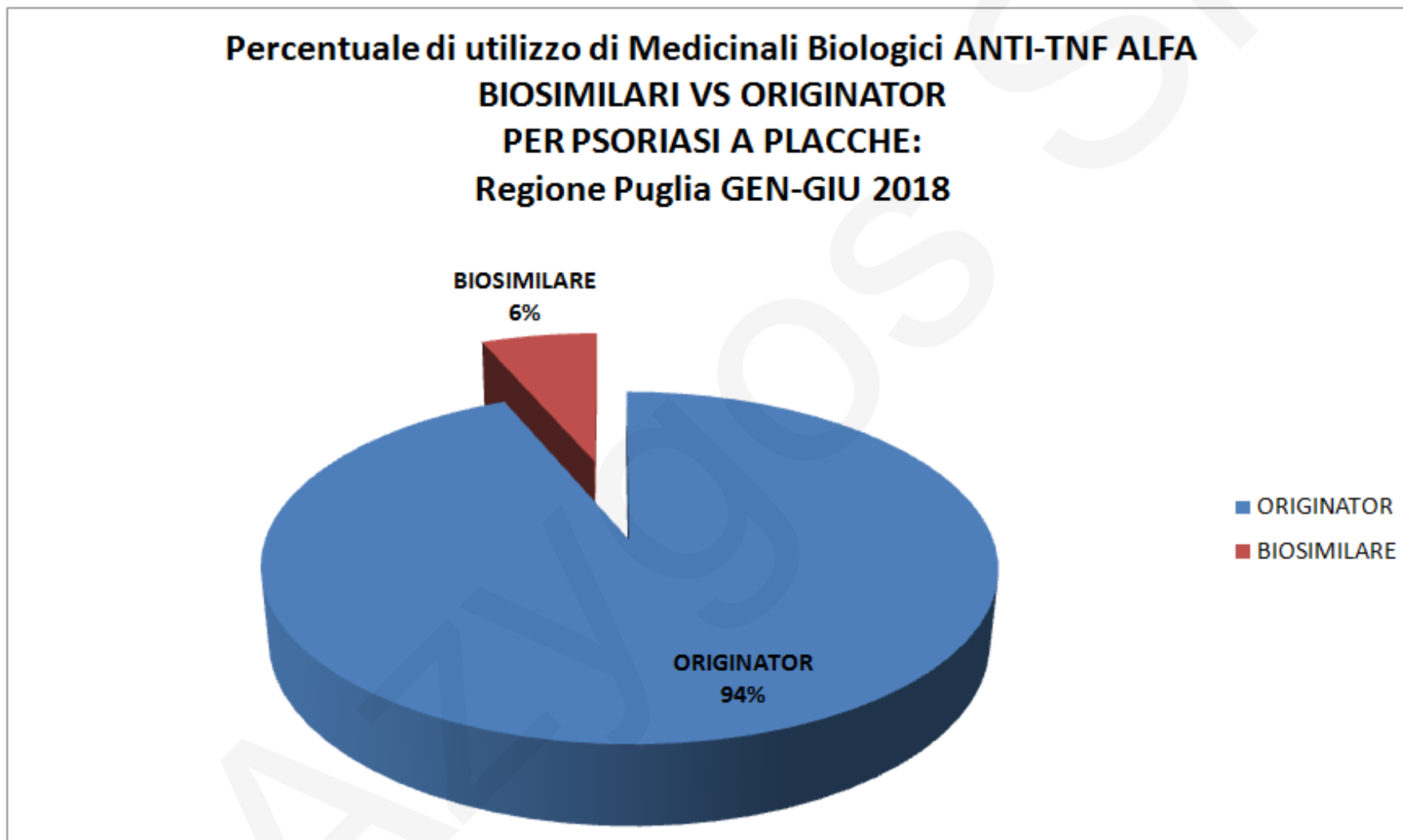
Allegato A alla DGR recante “Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l’appropriatezza prescrittiva sui farmaci Immunosoppressori Anti-TNF alfa e Anti-Interleuchine (IL) per gli impieghi autorizzati nella Psoriasi a Placche”.

Tab. 4 bis



Allegato A alla DGR recante “Misure per la razionalizzazione della spesa farmaceutica - Interventi volti ad incrementare l’appropriatezza prescrittiva sui farmaci Immunosoppressori Anti-TNF alfa e Anti-Interleuchine (IL) per gli impieghi autorizzati nella Psoriasi a Placche”.

Tab. 4 tris





ALLEGATO B

**Raccomandazioni per l'utilizzo Appropriato dei farmaci per il trattamento della
Psoriasi a placche di grado da moderato a severo**

**Documento redatto dal Servizio Politiche del Farmaco con il supporto tecnico scientifico
della Commissione Tecnica Regionale Farmaci (CTRF)**

Versione 1 - Ottobre 2018

Premessa

La psoriasi è definita come una malattia infiammatoria della pelle ad andamento cronico - recidivante che nella sua forma più comune si manifesta con placche eritemato-squamose che possono interessare qualsiasi area del corpo; le sedi più colpite risultano le superfici estensorie di avambracci e tibie, le regioni peri-ombelicali, peri-anale, retro-auricolare e il cuoio capelluto [1].

Il meccanismo alla base della psoriasi è di tipo multifattoriale in cui concorrono fattori anche di tipo immunologico con il coinvolgimento dei linfociti T che rilasciano citochine proinfiammatorie, quali IFN- γ , TNF- α e IL-17, che stimolano la proliferazione cutanea dei cheratinociti [1,2].

Recenti evidenze suggeriscono come dal concetto di psoriasi intesa come patologia a esclusivo interessamento cutaneo si stia rapidamente passando a quello di psoriasi intesa come malattia sistemica [3]. Un ampio spettro di comorbidità pare associarsi a questa condizione: oltre all'artrite psoriasica sono comprese malattie infiammatorie croniche intestinali, patologie oculari, malattie metaboliche, cardiovascolari e disturbi psicologici, quali depressione e ansia [3,4,5].

I pazienti affetti da psoriasi riferiscono una significativa riduzione della qualità della vita a causa dei sintomi specificamente cutanei (prurito cronico, sanguinamento, coinvolgimento delle unghie), dei problemi legati ai trattamenti (cattivo odore, disagio fisico, effetti collaterali sistemici, costi) e dei risvolti psico-sociali secondari che questa patologia comporta.

I trattamenti farmacologici attualmente disponibili per il trattamento della psoriasi a placche di grado moderato-severo sono:

- **terapie topiche convenzionali:** antinfiammatori (FANS), cortisonici, UV.
- **terapie sistemiche convenzionali:** Acitretina, Ciclosporina, Metotrexato (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs - DMARDs);
- **terapie sistemiche con farmaci biologici:** inibitori del fattore di necrosi tumorale α (anti TNF- α : Adalimumab, Etanercept, Infliximab) e inibitori delle interleuchine (IL) 12 e 23 (Ustekinumab e Guselkumab), IL-17 (Secukinumab) e IL-17a (Ixekizumab).
- **terapie sistemiche con farmaci inibitori della Fosfodiesterasi 4 (PDE4):** Apremilast.

Epidemiologia

La prevalenza stimata della patologia nel paziente adulto a livello mondiale è circa dell'1-3 % [6], ma molte sono le differenze dovute al clima, all'esposizione solare e all'etnia [7]. In circa il 33% dei casi la psoriasi si manifesta entro i 16 anni [8] con una prevalenza in età pediatrica dello 0,5 - 2% [9].

Nella popolazione generale italiana si può stimare che 1.500.000 italiani siano affetti da psoriasi [10,11]: di questi, una proporzione calcolabile nell'ordine del 10 - 20 % soffre di forme medio-gravi mentre lo 0,1 % soffre di varianti molto gravi o complicate come la psoriasi eritrodermica e la psoriasi pustolosa generalizzata.

L'incidenza della patologia nell'adulto e nella popolazione pediatrica è stimata in 2,3 - 3,2 casi per 1.000 persone/anno [12].



Non esistono dati certi di prevalenza ed incidenza della psoriasi nella Regione Puglia. L'analisi dei dati estratti dal sistema informativo regionale Edotto inerente l'erogazione di farmaci anti TNF α /anti IL/inibitori della PDE4, aggiornata al mese di giugno 2018, rileva che circa n.1372 pazienti (di cui n. 12 pediatrici e n. 1360 adulti) affetti da psoriasi a placche sono in trattamento con detti farmaci.

Obiettivo

Il presente documento si pone l'obiettivo di fornire raccomandazioni sull'impiego dei farmaci indicati per il trattamento della psoriasi, al fine di implementare l'appropriatezza prescrittiva e garantire il rispetto delle limitazioni previste in termini di rimborsabilità da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

Laddove siano state rilevate evidenze scientifiche disponibili in letteratura, le raccomandazioni espresse dal gruppo di lavoro sono state qualificate con un Livello della prova e una Forza della raccomandazione, espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A e E) secondo il sistema di *grading* adottato dal Piano Nazionale Linee Guida [13] (**Box 1**).

Il **livello di prova** si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici.

La **forza della raccomandazione** si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione, obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

Box 1. Livelli della prova e forza della raccomandazione secondo il PNLG [13]

LIVELLI DI PROVA	
Prove di tipo	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati o/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
V	Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

Il presente documento è da intendersi come strumento suscettibile a possibili revisioni e/o integrazioni periodiche.

Trattamento Farmacologico della Psoriasi a Placche nel Paziente Adulto

Secondo quanto stabilito in termini di rimborsabilità dall'Agenzia Italiana del Farmaco [14] e sulla base delle più recenti linee guida [5, 14, 15] e degli studi disponibili [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24] il



trattamento con una terapia sistemica con farmaci biologici o con inibitori della PDE4 deve essere intrapreso qualora la malattia psoriasica si presenti di grado moderato-severo nonostante un adeguato trattamento con DMARDs sintetici convenzionali.

Devono essere pertanto soddisfatti i seguenti due criteri di eleggibilità:

- a) PASI (Psoriasis Area Severity Index) >10 e BSA (Body Surface Area) >10% oppure PASI <10 e BSA <10% associati a lesioni gravi in aree critiche quali viso o palmari/plantari o ungueali o genitali;
- b) Mancata risposta ad almeno un DMARD sintetico convenzionale (acitretina o ciclosporina o metotrexato) o intolleranza/controindicazione a tutti i DMARDs. Il gruppo di lavoro regionale ritiene che, in caso di fallimento terapeutico ad un primo DMARD e in assenza di intolleranza/controindicazioni, possa essere preso in considerazione il trattamento con un secondo DMARD sintetico convenzionale.

I DMARDs convenzionali - acitretina, ciclosporina e metotrexato - sono indicati nel paziente adulto che non risponde adeguatamente ad altre forme di terapia quali fototerapia e PUVA. I farmaci ad uso topico rimangono, invece, il trattamento di prima scelta nella psoriasi di grado lieve.

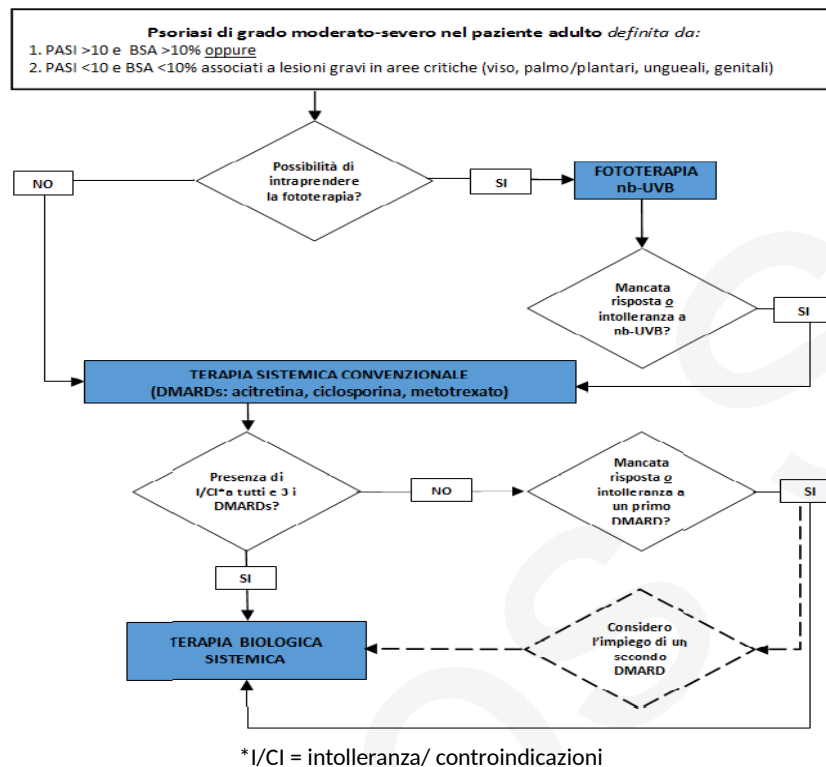
Al fine di ottimizzare la gestione delle terapie convenzionali, si riportano:

- in **tabella 1** i dosaggi iniziali, di mantenimento e le tempistiche attese per la risposta terapeutica;
- in **figura 1** l'algoritmo terapeutico per la psoriasi di grado moderato-severo nel paziente adulto.

Tabella 1. Trattamenti farmacologici convenzionali: dosaggi iniziali, di mantenimento e tempistiche attese per la risposta terapeutica.

Principio attivo	Dose iniziale ^{26, 27, 28, 29}	Dose di mantenimento ^{26, 27, 28}	Risposta terapeutica
Acitretina	25-30 mg/die per via orale per 2-4 settimane	25-50 mg/die fino ad un massimo di 75 mg/die	La risposta terapeutica ottimale si raggiunge solitamente nelle 6-8 settimane dopo la dose iniziale (di 2-4 settimane) ²⁶ .
Ciclosporina	2,5 mg/Kg/die per via orale (in due dosi refratte). Dopo almeno 1 mese la dose può essere aumentata gradualmente fino a un massimo di 5 mg/Kg/die.	Dose minima efficace (fino ad un massimo di 5 mg/Kg/die)	La risposta clinica massimale si osserva dopo 4-12 settimane. Si consigliano cicli di trattamento intermittenti della durata di 3-6 mesi solitamente fino a un massimo di 2 anni ^{30, 31} .
Metotrexato	7,5-25 mg/settimana per via orale o parenterale per 2-3 mesi. (rari casi eccezionali possono beneficiare di 30 mg/settimana)	Dose minima efficace (fino ad un massimo di 30 mg/settimana)	La risposta clinica massimale si osserva dopo 16-24 settimane ^{30, 31} .

Figura 1. Algoritmo terapeutico per la psoriasi a placche di grado moderato-severo nel paziente adulto



Raccomandazioni nel Paziente Adulto

1. In età adulta, il trattamento con una terapia sistemica con farmaci biologici o con inibitori della PDE4 deve essere intrapreso qualora la malattia psoriasica si presenti di grado moderato-severo nonostante un adeguato trattamento di almeno 3 mesi con un DMARD sintetico convenzionale (acitretina o ciclosporina o metotrexato) a dosaggio raccomandato. Per quanto riguarda la terapia con PDE4 inoltre, la stessa può essere prescritta solo in presenza di controindicazioni, intolleranza, mancata risposta agli Anti-TNF- α e agli Inibitori delle Interleuchine.

Livello della prova: I

Forza della raccomandazione: A

2. In caso di fallimento terapeutico ad un primo DMARD e in assenza di intolleranza/controindicazioni, si ritiene possa essere preso in considerazione il trattamento con un secondo DMARD sintetico convenzionale.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: A

In linea con le indicazioni riportate dall' AIFA nel documento del 23/03/2018 recante "**Secondo Position Paper sui farmaci Biosimilari**", secondo il quale "...l'AIFA considera i biosimilari come prodotti intercambiabili con i corrispondenti originatori di riferimento. Tale considerazione vale tanto per i pazienti naïve quanto per i pazienti già in cura...", il gruppo di lavoro recepisce l'opportunità di prendere in debita considerazione, laddove clinicamente possibile, il principio di intercambiabilità dei farmaci biotecnologici e, per l'effetto, raccomandare ai medici prescrittori di prediligere l'utilizzo di medicinali biosimilari ovvero di scelte terapeutiche a minor costo, sia nei pazienti naïve che in quelli già in trattamento, anche mediante lo switch terapeutico.



Trattamento Farmacologico della Psoriasi a Placche nel Paziente Pediatrico

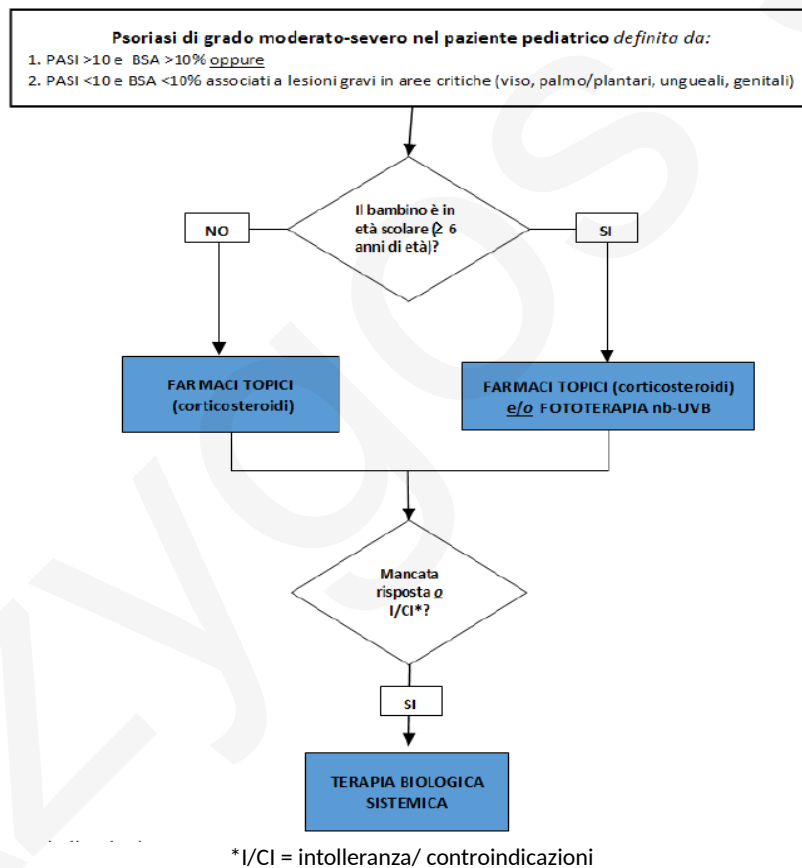
In **età pediatrica**, il trattamento con farmaci biologici deve essere intrapreso, sulla base delle evidenze disponibili [32, 33, 34] qualora la malattia psoriasica si presenti di grado moderato-severo nonostante un'adeguata terapia con farmaci topici a base di corticosteroidi e, solo a partire dai 6 anni (età scolare), con eventuale fototerapia (nb-UVB) [35, 36]. Si precisa che i DMARDs sintetici convenzionali non sono indicati in questa specifica popolazione.

Devono pertanto essere soddisfatti i seguenti due criteri di eleggibilità:

1. PASI (*Psoriasis Area Severity Index*) > 10 e BSA (*Body Surface Area*) >10% oppure PASI < 10 e BSA < 10% associati a lesioni gravi in aree critiche quali viso o palmari/plantari o ungueali o genitali;
2. precedente terapia con farmaci topici e/o fototerapia (quest'ultima se >6 anni).

In figura 2 di seguito si riporta l'algoritmo terapeutico per la psoriasi di grado moderato-severo nel paziente pediatrico.

Figura 2. Algoritmo terapeutico - psoriasi a placche di grado moderato-severo nel paziente pediatrico



*I/CI = intolleranza/ controindicazioni

Raccomandazioni nel Paziente Pediatrico:

In **età pediatrica**, il trattamento con una terapia biologica sistemica deve essere intrapreso qualora la malattia psoriasica si presenti di grado moderato-severo nonostante un'adeguata terapia a base di farmaci topici e/o fototerapia.

Livello della prova: VI

Forza della raccomandazione: A

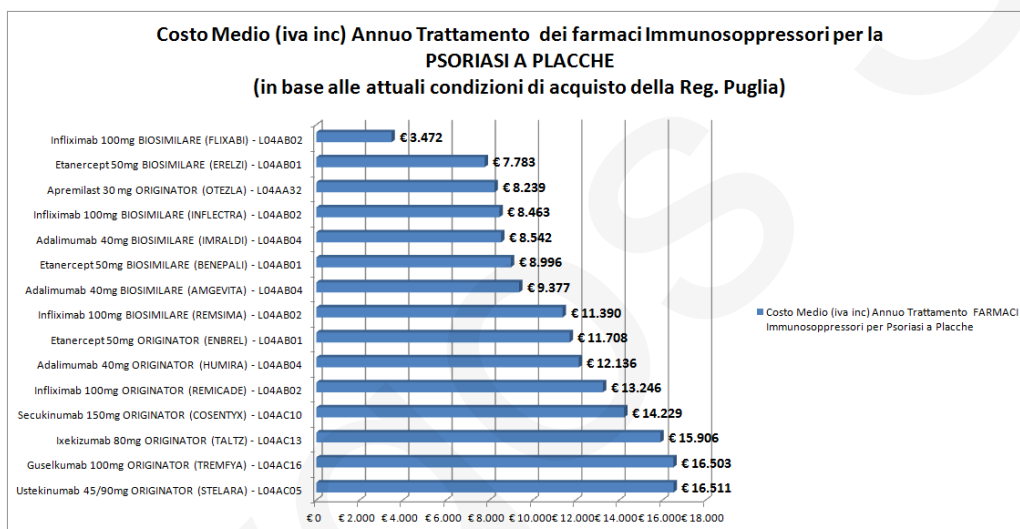
Centri Prescrittori Autorizzati dalla Regione:



Tutti i Centri, identificati sia per l'adulto che per il bambino, devono avere i requisiti strutturali ed organizzativi necessari ad effettuare la somministrazione dei farmaci biologici infusionali (o poter accedere a un Centro Infusionale integrato tra più UU.OO.).

Le prescrizioni su Piano Terapeutico dei farmaci Anti TNF alfa, Anti IL ed Inibitori della PDE4 per il trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo, devono essere effettuate in maniera informatizzata mediante l'utilizzo del sistema informativo regionale Edotto, che oltre a garantire le successive fasi di verifica e monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva, fornisce ai medici prescrittori un supporto guidato finalizzato al corretto utilizzo di detti medicinali.

Costo annuo per terapia dei farmaci Immunosoppressori sistemici (Anti TNF alfa/Anti IL/Inibitori della PDE4) per il trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo Regione Puglia



Metodologia di calcolo

Il grafico presenta i costi SSN di un anno di trattamento della psoriasi con le terapie sistemiche (Anti TNF alfa, Anti IL, Inibitori della PDE4) al dosaggio di mantenimento raccomandato in scheda tecnica. Il costo per il SSN (IVA inclusa) viene calcolato in base al canale di erogazione e tenuto conto degli attuali prezzi di acquisto registrati dalle Aziende SSR nel sistema informativo regionale Edotto ovvero, in mancanza degli stessi, del prezzo ex-factory (IVA inclusa) rilevato tramite la banca dati farmadati aggiornata.

Indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva

Ai fini della valutazione sul corretto utilizzo dei farmaci Immunosoppressori sistemici ad alto costo per il trattamento della Psoriasi a placche di grado da moderato a severo, si individuano di seguito una serie di indicatori di appropriatezza prescrittiva, il cui calcolo e la cui successiva valutazione verrà effettuata per ognuno dei Centri Prescrittori autorizzati dalla Regione mediante implementazione di apposita reportistica di monitoraggio nel sistema informativo regionale Edotto.

Indicatore 1

Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs per almeno 3 mesi a dosaggio raccomandato salvo controindicazioni.

Valore tendenziale: <20%



Indicatore 2

Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di DMARDs per almeno 1 mese a dosaggio raccomandato salvo controindicazioni.

Valore tendenziale: <10%

Indicatore 3

Percentuale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con Infliximab, Etanercept o Adalimumab nella formulazione biosimilare o formulazione a minor costo.

Valore tendenziale: >70%

Metodologia di calcolo degli indicatori e definizioni

Indicatore 1

numeratore: numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di almeno un DMARDs (Acitretina o Ciclosporina o Metotrexato) per almeno 3 mesi a dosaggio raccomandato

denominatore: numero totale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici

Indicatore 2

numeratore: numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici senza pregresso utilizzo di almeno un DMARDs (Acitretina o Ciclosporina o Metotrexato) per almeno 1 mese a dosaggio raccomandato

denominatore: numero totale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con farmaci biologici

Indicatore 3

numeratore: numero di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con Infliximab, Etanercept o Adalimumab nella formulazione biosimilare o formulazione a minor costo

denominatore: numero totale di pazienti affetti da psoriasi avviati al trattamento con Infliximab, Etanercept o Adalimumab.

Dall'analisi vengono esclusi i pazienti con concomitanti diagnosi di: artrite reumatoide (codice ICD-9: 714 o codice esenzione 006); spondilite anchilosante (codice ICD-9: 720.0 o codice esenzione 054), artrite psoriasica (codice ICD-9: 696.0 o codice esenzione 045.696.0), morbo di Crohn (codice ICD-9: 555 o codice esenzione 009), colite ulcerosa (codice ICD-9: 556 o codice esenzione 009).

Pregresso utilizzo di DMARDs: se gli assistibili presentano un trattamento con Acitretina (ATC: D05BB02), ciclosporina (ATC: L04AD01), Metotrexato (ATC: L01BA01).

Farmaci biologici: sono considerati Adalimumab (ATC: L04AB04), Etanercept (ATC: L04AB01), Infliximab (ATC: L04AB02), Ixekizumab (ATC: L04AC13), Secukinumab (ATC: L04AC10), Ustekinumab (ATC: L04AC05), Guselkumab (ATC: L04AC16).



Riferimenti bibliografici

- [1] Boehncke WH and Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386: 983-94.
- [2] Harden JI et al. The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015; 64: 66-73.
- [3] Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26: 3-11.
- [4] Gisondi P et al. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27: e30-e41.
- [5] Gisondi P et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017; 31:774-90.
- [6] Polistena B et al. The impact of biologic therapy in chronic plaque psoriasis from a societal perspective: an analysis based on Italian actual clinical practice. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2411-6.
- [7] Jacobson CC et al. Latitude and psoriasis prevalence. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 870-3.
- [8] Mahe E et al. Childhood psoriasis. *Arch Pediatr.* 2014; 21: 778-86.
- [9] Klufas DM et al. Treatment of moderate to severe pediatric psoriasis: a retrospective case series. *Pediatric Dermatology* 2016; 33: 142-9.
- [10] Naldi L et al. Study design and preliminary results from the pilot phase of the PrakTis study: self-reported diagnoses and selected skin diseases in a representative sample of the Italian population. *Dermatology.* 2004; 208: 38-42.
- [11] Naldi L et al. Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study (PrakTis) group. Prevalence of actinic keratoses and associated factors in a representative sample of the Italian adult population: results from the Prevalence of Actinic Keratoses Italian Study, 2003-2004. *Arch Dermatol.* 2006; 142: 722-6.
- [12] World Health Organization 2016. Global report on psoriasis. Available from url: <http://www.who.int/>.
- [13] Piano nazionale linee guida. Available from url: <http://www.snlg-iss.it/PNLG/>.
- [14] Determinazione n. 413 dell'8 marzo 2017 pubblicata in G.U. n. 66 del 20 marzo 2017.
- [15] Kolios AGA et al. Swiss S1 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2016; 223: 384-406.
- [16] Daudén E et al. Consensus document on the evolution and treatment of moderate-to-severe psoriasis: Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016; 30: 1-8.
- [17] Nast A et al. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 2641-8.
- [18] Gordon KB et al. Phase 3 Trials of ixekizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2016; 375: 345-56.
- [19] Griffiths CEM et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 541-51.
- [20] de Vries ACQ et al. A prospective randomized controlled trial comparing infliximab and etanercept in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis: the Psoriasis Infliximab vs. Etanercept Comparison Evaluation (PIECE) study. *Br J Dermatol.* 2017; 176: 624-33.
- [21] Griffiths CEM et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010; 362: 118-28.
- [22] Langley RG et al. Secukinumab in plaque psoriasis - results of two phase III trials. *N Engl J Med* 2014; 371: 326-38.
- [23] Thaçi D et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 400-9.
- [24] Reich K et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase 3 study. *Br J Dermatol.* 2017. doi: 1.1111/bjd. 15666. [Epub ahead of print].
- [25] Mrowietz U et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011; 303: 1-10.
- [26] RCP acitretina (www.agenziafarmaco.gov.it).
- [27] RCP ciclosporina (www.agenziafarmaco.gov.it).
- [28] RCP metotrexato (www.agenziafarmaco.gov.it).



- [29] Menting SP et al. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: a systematic review of the use of test-dose, start-dose, dosing scheme, dose adjustments, maximum dose and folic acid supplementation. *Acta Derm Venereol.* 2016; 66: 23-8.
- [30] Pathirana D et al. European S3-guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23: 5-70.
- [31] Nast A et al. European S3-guideline on the systemic treatment of psoriasis vulgaris - update 2015 - short version - EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015; 29: 2277-94.
- [32] Paller AS et al. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2008; 358: 241-51.
- [33] Papp K et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)31189-3. [Epub ahead of print].
- [34] Landells I et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 73: 594-603.
- [35] Crall CS et al. Phototherapy in children: considerations and indications. *Clin Dermatol.* 2016; 34: 633-9.
- [36] Song E et al. Phototherapy: kids are not just little people. *Clin Dermatol.* 2015; 33: 672-680
- [37] Allegato al Decreto della Regione Veneto n. 92 del 25/07/2017 recante "Documento di indirizzo regionale per l'impiego dei farmaci per il trattamento della psoriasi di grado moderato severo".
- [38] Documento AIFA del 23/03/2018 recante "Secondo Position Paper sui farmaci Biosimilari".
- [39] Determinazione n. 1642 del 5 ottobre 2018 pubblicata in G.U. n. 237 del 11 ottobre 2018.