

Linee guida terapeutiche / 1

Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave

*Il posto in terapia
di ustekinumab*

A cura del gruppo di lavoro multidisciplinare
sui Farmaci Biologici in Dermatologia
Regione Emilia-Romagna



per la raccomandazione relativa ai criteri di scelta tra i farmaci biologici, il posto in terapia di ustekinumab è stata ridefinito. si veda Det. n 9757 del 22/06/2018

Direzione Generale alla Sanità e alle Politiche Sociali

Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia RER

Dermatologi

Giannetti A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)
Patrizi A. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Bologna)
Virgili A.R. (Azienda Ospedaliera- Universitaria di Ferrara)

Metodologia e coordinamento

Magrini N. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)
Marata A.M. (CeVEAS, Centro per la Valutazione della Efficacia dell'Assistenza Sanitaria, Modena)
Naldi L. (Centro studi GISED, Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia, Fondazione per la ricerca Ospedale Maggiore, Bergamo)
De Palma R. (Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale)

Farmacisti

De Rosa M. (Azienda USL di Modena)
Santachiara S. (Azienda Ospedaliera - Universitaria di Modena)

Direzione Sanitaria

Petropulakos K. (Azienda USL di Modena)

Assessorato alla Sanità Regione Emilia Romagna

Martelli L. (Servizio Politica del Farmaco)
Carati D. (Servizio Politica del Farmaco)
Sangiorgi E. (Servizio Politica del Farmaco)

.....

Aggiornamenti delle Linee guida terapeutiche n.1 - Ottobre 2009 effettuato nel giugno 2010

© Regione Emilia-Romagna 2010
Tutti i diritti riservati.

La riproduzione, in parte o totale, o la traduzione di questo documento sono consentite a condizione che venga citata la fonte e che la distribuzione non avvenga a fini di lucro o congiuntamente a prodotti commerciali.

Il presente documento è stato commissionato dalla Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna coerentemente con le strategie definite dalla Commissione Terapeutica Regionale e realizzato da un gruppo di lavoro multidisciplinare col supporto metodologico del CeVEAS in collaborazione col Servizio Politica del Farmaco e l'Agenzia Sanitaria e Sociale Regionale.

Il presente documento va citato come:

Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Aggiornamento della linea guida sul trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.1. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali Regione Emilia Romagna, Giugno 2010*

Quesito 8

Quale il posto in terapia per ustekinumab?

RACCOMANDAZIONE

In considerazione delle attuali indicazioni registrate: *"trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o che sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, incluse ciclosporina, metotrexato e PUVA"*.

Il Gruppo di lavoro concorda che nella psoriasi cronica a placche il trattamento con ustekinumab, al pari di infliximab, etanercept e adalimumab, possa essere considerato quando **tutte** le seguenti condizioni siano soddisfatte:

- presenza di PASI >10 o BSA >10% oppure BSA <10% o PASI <10 e Skindex-29 composite index >20 associato a lesioni al viso o palmari/plantari, ungueali o genitali.
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a MTX
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a ciclosporina
- mancata risposta, intolleranza o controindicazione a PUVA terapia

Non ci sono attualmente criteri forti per guidare la scelta fra i tre anti TNF disponibili e fra questi e l'ustekinumab.

Ustekinumab attualmente **non può essere utilizzato** nell'artropatia psoriasica.

Date le caratteristiche del farmaco che ne consentono una somministrazione ogni 12 settimane e in considerazione dei possibili rischi (in particolare di tipo infettivo) legati alla sua somministrazione, il gruppo di lavoro raccomanda che vengano effettuati **attenti monitoraggi dell'insorgenza di infezioni** o di altri eventi avversi fra una somministrazione e l'altra del farmaco anche informando adeguatamente il paziente ed il suo medico di medicina generale.

Occorre inoltre prendere in considerazione l'interruzione del trattamento nei pazienti che non hanno mostrato una risposta sufficiente (PASI < 50) ad un trattamento di 28 settimane.

Motivazione e commenti del gruppo di lavoro

I principali RCT attualmente disponibili sono tre e sono rappresentati da due studi di confronto col placebo (Leonardi CL 2008, Papp KA 2008) e da uno studio di confronto con etanercept (Griffiths CEM 2010). Dall'analisi dei due studi vs placebo si può affermare che il farmaco (somministrato alla dose di 45 o di 90 mg), in una valutazione sul breve termine (12 settimane), si è dimostrato efficace nel migliorare l'indice PASI. L'effetto sembra mantenersi per almeno 12 settimane con un'ampia variabilità interindividuale. La dose di 45 mg si è dimostrata efficace anche se non esistono confronti diretti con la dose di 90 mg che sembra essere più efficace nei pazienti di maggior peso.

Lo studio di confronto con etanercept mostra a 12

settimane una maggiore efficacia di ustekinumab nel migliorare l'indice PASI; l'effetto sembra mantenersi nel tempo per almeno 14 settimane. C'è però da considerare che data la lenta insorgenza dell'effetto da parte di etanercept 12 settimane non rappresentano un periodo sufficiente per definirne la piena efficacia. I risultati evidenziati dagli studi consentono comunque una somministrazione di ustekinumab ad intervalli di almeno 12 settimane.

Dall'analisi degli studi registrativi si evince che quando alla 28° settimana non si raggiungeva un PASI < 50 il trattamento veniva sospeso; dai risultati degli studi quindi nulla si sa degli esiti ottenuti da tali pazienti. Il gruppo condividendo quanto riportato in scheda tecnica raccomanda l'interruzione del trattamento quando dopo 28 settimane di trattamento il PASI è < 50.

Per quanto riguarda la tollerabilità è importante considerare che le informazioni ad oggi disponibili in studi di confronto col placebo sono sul breve termine (3 mesi), mentre i monitoraggi in aperto raggiungono i 18 mesi anche se su numeri limitati di pazienti. L'evento avverso verificatosi con maggior frequenza (in circa il 26% dei casi) riguarda la comparsa di infezioni anche se nella maggior parte dei casi si tratta di infezioni delle vie aeree superiori, rinfaringiti o sinusiti. Per quanto riguarda gli eventi avversi gravi sono stati osservate infezioni gravi nell'1% dei casi ed eventi cardiovascolari (decesso, IMA, ictus) nel 0,4% dei casi.

In considerazione del profilo di sicurezza e della maggiore risposta clinica a breve termine (12 settimane) rispetto agli altri farmaci biologici (etanercept) e dell'ampio intervallo fra una somministrazione e l'altra (12 settimane) il Gruppo di lavoro, per evitare la tardiva individuazione di eventuali eventi avversi, raccomanda che vengano effettuati attenti monitoraggi dell'insorgenza di infezioni o di altri rilevanti eventi avversi fra una somministrazione e l'altra del farmaco anche informando adeguatamente il paziente ed il suo medico di medicina generale.

Sulla base dell'analisi della letteratura (vedi descrizione degli studi disponibili) e delle considerazioni emerse dalla discussione fra i membri del gruppo di lavoro si può affermare che le evidenze ad oggi disponibili non consentono di affermare in modo definitivo la superiorità di un anti TNF rispetto all'altro e fra questi e l'ustekinumab. Il Gruppo di lavoro concorda sulla parziale sovrapposibilità delle loro indicazioni d'uso.

Il gruppo di lavoro inoltre ha identificato alcuni elementi di cui tenere conto nella scelta del farmaco sul singolo paziente:

- frequenza e via delle somministrazioni
- rapidità di raggiungimento dell'effetto
- anamnesi farmacologica

La scelta del principio attivo potrà, a parità di opportunità clinica, tenere conto anche del bilancio costo beneficio.

Benefici e rischi del trattamento

Descrizione degli studi disponibili

Oltre che negli studi di fase I e II l'ustekinumab è

stato studiato in due studi registrativi (PHOENIX 1 e PHOENIX 2) in cui il farmaco è stato confrontato col placebo e in uno studio di confronto con etanercept (ACCEPT). Nei tre studi l'endpoint primario è la proporzione di pazienti che ottengono un miglioramento del PASI di almeno il 75% rispetto al basale (PASI₇₅) alla settimana 12 ovvero a breve termine.

Nei 3 studi disponibili, i pazienti arruolati presentavano un punteggio PASI compreso tra 19,4 e 20,5, una BSA > 25 % e un punteggio DLQI compreso tra 11,1 e 12,6. Circa un terzo (PHOENIX 1) ed un quarto (PHOENIX 2) dei pazienti presentava artrite psoriasica (PsA).

Studio **PHOENIX 1**: è un RCT di 766 pazienti, affetti da psoriasi da circa 20 anni e considerati candidati alla fototerapia o ad una terapia sistemica; oltre il 90% era già stato trattato con farmaci topici, oltre il 50% con farmaci convenzionali (psoraleni + UVA, MTX, ciclosporina, acitretina) e oltre il 50% con farmaci biologici (etanercept, alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab). Lo studio è diviso in tre fasi:

- nella 1° fase (settimane 0 - 12) due dosaggi del farmaco attivo (45 mg e 90 mg) vengono somministrati alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane e confrontati col placebo (alle settimane 0 e 4);
- nella 2° fase (settimane 12 - 40) i pazienti del gruppo placebo vengono randomizzati a ustekinumab (45 mg o 90 mg) ogni 12 settimane; alla settimana 28 è prevista una rivalutazione: se PASI < 50 i pazienti devono abbandonare lo studio, se PASI è compreso tra 50 e 75 viene aumentata la frequenza delle somministrazioni (ogni 8 settimane), se PASI ≥ 75 continua la somministrazione ogni 12 settimane.
- nella 3° fase (settimane 40 - 76) viene valutata la durata dell'effetto farmacologico alla sospensione attraverso un complesso sistema di randomizzazione fra il trattamento attivo ed il placebo. Alla 40° settimana i pazienti originariamente randomizzati alla terapia con ustekinumab, che avevano raggiunto un PASI 75 durante le settimane 28 - 40 (risposta a lungo termine), sono stati nuova-

mente randomizzati e assegnati a ustekinumab, somministrato ogni 12 settimane o al placebo (vale a dire, sospensione della terapia) mentre quelli originariamente trattati col placebo sono stati randomizzati al trattamento attivo (45 e 90 mg). Qualora i pazienti assegnati al placebo avessero presentato una perdita di almeno il 50% del miglioramento del PASI ottenuto alla settimana 40 potevano ricominciare la somministrazione di ustekinumab con lo schema posologico originale.

Risultati

Alla settimana 12, l'endpoint primario è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza è statisticamente significativa (rispettivamente 67,1% (171/255pz) e 66,4% (170/256 pz) vs 3,1% (8/255 pz); $p < 0,0001$). L'efficacia si mantiene nel tempo ed è possibile osservare che il massimo dell'effetto si raggiunge dopo 12 settimane. Alla settimana 40, la percentuale di pazienti che ha mantenuto il PASI₇₅ è risultata maggiore per quelli che hanno continuato la terapia rispetto a quelli che l'hanno sospesa ($p < 0,0001$). Alla sospensione si ha infatti un progressivo calo di effetto che si accentua a partire dalla 52^a settimana (12 settimane dopo la sospensione del trattamento); tale dato però è stato calcolato sulla metà dei pazienti ed è rappresentato solo graficamente. Inoltre gli intervalli di confidenza del miglioramento del PASI 75 per i pazienti che hanno sospeso la terapia sono molto ampi ad indicare una marcata variabilità del dato. Infine non sono stati riportati i risultati relativi ai 187 pazienti con risposta parziale che alla settimana 28 hanno intensificato la frequenza della dose da ogni 12 ad ogni 8 settimane.

Studio **PHOENIX 2**: è un RCT di 1230 pazienti affetti da psoriasi da circa 20 anni e considerati candidati alla fototerapia o ad una terapia sistemica, oltre il 50% era stato già trattato con farmaci convenzionali (psoraleni+ UVA, MTX, ciclosporina, acitretina) e circa il 38% con farmaci biologici (etanercept, alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab). Anche in questo caso lo studio prevedeva:

- nella 1° fase (settimane 0 - 12) due dosaggi del farmaco attivo (45 mg e 90 mg) somministrati alle settimane 0 e 4, poi ogni 12 settimane e confrontati col placebo (alle settimane 0 e 4);
- una fase di crossover da placebo a ustekinumab (settimane da 12 - 28) in cui i pazienti del gruppo placebo sono passati al trattamento con ustekinumab (45 mg o 90 mg) alle settimane 12 e 16, poi ogni 12 settimane.
- Una terza fase (settimane da 28 - 52). che prevede la possibilità di somministrare ustekinumab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane a seconda della risposta clinica. Alla settimana 28, i pazienti con una risposta parziale (PASI tra 50 e 75) sono stati randomizzati a ricevere ustekinumab ogni 8 oppure ogni 12 settimane, mentre i pazienti con PASI₇₅ hanno continuato ad assumere ustekinumab ogni 12 settimane e i pazienti con PASI < 50 sono stati eliminati dallo studio. Tutti i pazienti sono stati seguiti per un totale di 52 settimane.

Risultati

Alla settimana 12, l'endpoint primario è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti trattati con ustekinumab 45 mg o 90 mg rispetto ai pazienti assegnati al placebo e tale differenza è statisticamente significativa (rispettivamente 66,7% (273/409pz) e 75,7% (311/411pz) vs 3,7% (15/410pz); $p < 0,0001$). I pazienti con risposta parziale alla settimana 28, se confrontati con i pazienti che hanno ottenuto PASI > 75, hanno un peso corporeo maggiore (96,2 kg vs 88,8 kg), hanno risposto in misura minore alle precedenti terapie a base di almeno un farmaco biologico (21,5% vs 12,1%) ed hanno una più alta incidenza di artrite psoriasica (34,8% vs 22,2%). Considerando il dosaggio 90 mg, la somministrazione ogni 8 settimane si è rivelata più efficace rispetto alla somministrazione ogni 12 settimane sia in termini di numero di visite necessarie a verificare il raggiungimento del PASI₇₅ (2,63 visite vs 1,58; $p=0,014$) sia in termini di percentuale di pazienti con PASI₇₅ alla settimana 52 (68,8% vs 33,3% ; $p=0,004$). Tale risultato non è stato tradotto nella pratica clinica e la posologia raccomandata è di 45 mg alle settime-

ne 0 e 4, poi ogni 12 settimane. Considerando invece i pazienti che hanno assunto la dose di 45 mg l'analisi dei medesimi esiti non evidenzia alcuna differenza. C'è inoltre da osservare che il numero di pazienti con PASI fra 50 e 75 sottoposti a tale valutazione sono in realtà un numero molto limitato.

³ Studio **ACCEPT**: un RCT di confronto verso etanercept in cui sono stati arruolati 903 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo con caratteristiche sovrapponibili ai pazienti arruolati negli studi PHOENIX 1 e 2. Circa due terzi dei pazienti arruolati erano uomini, con età media di 45 anni, affetti da psoriasi da circa 19 anni, BSA media intorno al 20% e PASI medio di circa 20; oltre il 50% era stato già trattato con farmaci convenzionali (PUVA, MTX, ciclosporina) e circa il 12% con farmaci biologici (alefacept, efalizumab, infliximab o adalimumab). I pazienti reclutati in questo studio, non avevano risposto o si erano mostrati intolleranti o presentavano controindicazioni ad almeno un trattamento sistemico convenzionale (metotressato, ciclosporina o PUVA)

Lo studio è in tre fasi:

- la prima fase di confronto fra ustekinumab ed etanercept (settimane 0 – 12) in cui i pazienti sono stati randomizzati in rapporto 3:5:5 a ricevere ustekinumab 45 mg o 90 mg (alle settimane 0,4) oppure etanercept ad alte dosi ovvero 50 mg / 2 volte alla settimana per 12 settimane;
- la seconda fase di interruzione del trattamento (settimane 12 – 16) in entrambi i bracci in cui alla 12° settimana ai pazienti trattati con etanercept che non hanno ottenuto una risposta soddisfacente alla terapia (PGA score ≥ 3) vengono somministrati 90 mg di ustekinumab alle settimane 16 e 20; anche i pazienti dei gruppi ustekinumab (45 e 90 mg) che non hanno ottenuto una risposta soddisfacente (170 pz con 45 mg e 270 pz con 90 mg) vengono trattati con un'ulteriore dose di ustekinumab (rispettivamente di 45 e 90 mg) alla settimana 16. Il trattamento è stato invece interrotto alla settimana 12 nei pazienti con psoriasi giudicata scomparsa, minima o lieve (PGA score ≤ 2); per

questi pazienti era prevista una ripresa del trattamento con ustekinumab in caso di ricomparsa di psoriasi moderata, marcata o severa.

- la terza fase in cui tutti i pazienti assumono ustekinumab 45 o 90 mg (settimane 16 – 44).

Il follow-up è a 64 settimane.

L'endpoint primario è la frequenza di pazienti che ottengono un PASI 75 rispetto al basale alla settimana 12.

Risultati

I risultati dello studio hanno dimostrato la superiorità di ustekinumab rispetto ad etanercept; infatti l'endpoint primario alla 12° settimana è stato raggiunto nel 67,5% (141/209 pz) nel gruppo ustekinumab 45 mg, nel 73,8% (256/347 pz) nel gruppo ustekinumab 90 mg e nel 56,8% (197/347 pz) nel gruppo etanercept (rispettivamente $p=0,01$ e $p < 0,001$). La ricomparsa della sintomatologia dopo sospensione nei responders si è verificata in un tempo mediano di 14 settimane nei trattati con ustekinumab 45 mg, dopo 18 settimane nei trattati con 90 mg e di 7 settimane nei trattati con etanercept.

Rischi

Da un'analisi degli studi registrativi di fase II e III descritti nell'EPAR dell'EMA (EPAR rev.3 del 15/04/2010) sono riportati i risultati sulla sicurezza di ustekinumab (45 o 90 mg) relativi a 2.266 pazienti adulti affetti da psoriasi a placche, di cui 1.970 trattati per almeno 6 mesi, 1.285 per almeno un anno e 373 per almeno 18 mesi. Nelle prime 12 settimane, se si analizzano i soli studi di fase III (PHOENIX 1 e 2) l'incidenza di eventi avversi è sovrapponibile nei tre gruppi di trattamento, mentre un'analisi degli studi di fase II evidenzia una maggiore frequenza di eventi avversi gravi nei trattati con ustekinumab (3,6% vs 1,5%). I confronti oltre la 12° settimana sono difficoltosi per la mancanza del gruppo placebo.

Se si analizzano gli studi nella loro intera durata mediamente la percentuale di sospensione dell'ustekinumab è stata di circa il 3% senza differenze fra le due dosi impiegate.

Complessivamente oltre il 50% dei pazienti arruolati

ha mostrato almeno un evento avverso: gli eventi avversi registrati con una frequenza superiore al 9% sono stati infezioni e infestazioni (circa 26%), mal di testa e vertigini (9,6%), disordini muscolo scheletrici e del tessuto connettivo quali artralgia, mal di schiena e mialgia (9,4%), disturbi generali e reazioni al sito di iniezione (9,1%).

E' stato inoltre descritto nel 4% dei pazienti trattati lo sviluppo di anticorpi anti-ustekinumab.

Gli eventi avversi gravi più frequenti sono infezioni ed eventi cardiovascolari (decesso, IMA o ictus), che si sono verificati rispettivamente nell'1% e nel 0,4% dei casi. Nello studio PHOENIX 1 con la dose più alta (90 mg) si sono verificati un caso di infezione grave ed un decesso improvviso correlato a cardiomiopatia, avvenuto 5 giorni dopo la somministrazione della 2° dose di ustekinumab. Nello studio PHOENIX 2 due pazienti sono deceduti entro la settimana 52, probabilmente per cause non dovute al farmaco.

Nello studio di confronto con etanercept, nelle prime 12 settimane la frequenza di pazienti con almeno un evento avverso è stata simile nei tre gruppi di trattamento (70% etanercept, 66% ustekinumab 45 mg e 69,2% 90 mg), così come la frequenza di pazienti che ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi (rispettivamente 2,3%, 1,9% e 1,2%). La percentuale di pazienti con reazione al sito di iniezione è maggiore per etanercept che per ustekinumab (rispettivamente 24,8% , 4,3% e 3,7%). Anche l'incidenza di infezioni è stata simile nei tre gruppi di trattamento (rispettivamente 29,1%, 30,6% e 29,7%). Le principali controindicazioni o avvertenze d'uso presenti in scheda tecnica sono elencate nella tabella .

In particolare ustekinumab è controindicati in caso di tubercolosi attiva. I pazienti in terapia con ustekinumab, devono essere attentamente monitorati per individuare segni e sintomi di tubercolosi attiva, durante e dopo il trattamento

Inoltre in tutti i candidati al trattamento con ustekinumab andrebbe valutata la presenza di infezione tubercolare latente. In caso positivo si dovranno seguire le regole già presentate nella linea guida regionale (Linee guida terapeutiche n.1. *Assessorato alla Sani-*

tà e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna, ottobre 2009)

Tabella 4. Ustekinumab: controindicazioni e reazioni avverse presenti in scheda tecnica.

Controindicazioni assolute
Infezione attiva, clinicamente rilevante. Ustekinumab è controindicati in caso di tubercolosi attiva.
Precauzioni d'impiego
Occorre usare cautela, quando si prende in considerazione l'impiego in pazienti affetti da un'infezione cronica o con anamnesi positiva per infezione ricorrente. È necessario informare i pazienti di richiedere una consulenza medica, se osservano segni e sintomi che possono essere indice di un'infezione in corso. Se un paziente sviluppa un'infezione grave, è necessario monitorarlo attentamente ed ustekinumab non deve essere somministrato fino a che l'infezione non si risolve. Vista la mancanza di dati è preferibile evitare l'uso di ustekinumab in gravidanza . Le donne in età fertile devono usare efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento e fino a 15 settimane dopo la sua sospensione. Non sono stati condotti studi clinici che hanno incluso pazienti con un'anamnesi positiva per neoplasie o in cui il trattamento con ustekinumab è continuato nonostante l'insorgenza di neoplasie. Occorre quindi usare cautela quando si prende in considerazione il trattamento con tale farmaco in pazienti con anamnesi positiva per neoplasia negli ultimi 5 anni. Si raccomanda di non somministrare vaccini virali o batterici vivi in concomitanza con il trattamento. La sicurezza e l'efficacia di ustekinumab in associazione ad altri immunosoppressori, compresi gli agenti biologici o la fototerapia, non sono state valutate. Non sono stati condotti studi specifici nei pazienti affetti da disfunzione renale o epatica
Reazioni avverse
Molto comuni ($\geq 1/10$) : infezione delle vie respiratorie superiori, rinfaringite Comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): cellulite, infezione virale delle vie respiratorie superiori, depressione, capogiri, cefalea, patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche, dolore faringolaringeo, congestione nasale, diarrea, prurito, lombalgia, mialgia, affaticamento, eritema nel sito di iniezione
Esami raccomandati prima di iniziare il trattamento
Emocromo con formula leucitaria, enzimi epatici, PCR, creatininemia, sedimento urinario, test di gravidanza, HBV/ HCV, HIV, screening per la tubercolosi con Rx torace e test alla tubercolina e/o dosaggio ematico di interferone gamma.

Costi

Il prezzo ex-factory di una fiala di ustekinumab 45 mg sc (unico dosaggio in commercio) è di 2.842,88 €, pertanto il costo annuo per trattare un paziente di 70 kg si aggira intorno a 14.214,4 € (primo anno) e di 12.224 € (anni successivi). Il costo annuale della terapia con infliximab 100 mg ev ogni 8 settimane è di circa 12.200 €, con adalimumab 40 mg sc ogni 2 settimane di circa 12.200 €. e con etanercept alla dose di 50 mg/settimana sc è di circa 12.500 € (tale spesa può aumentare quando è necessario ricorrere al dosaggio di 50 mg x 2),

Indicatori di monitoraggio della raccomandazione

- Documentazione di mancata o inadeguata risposta ad almeno 3 trattamenti sistemici e/o presenza di specifiche controindicazioni agli stessi.
- Documentazione delle motivazioni che hanno portato alla scelta dell'ustekinumab.
- Compilazione trimestrale di una scheda di monitoraggio clinico e risultati ottenuti espressi come % di raggiungimento di PASI₇₅ e PASI₅₀.
- Percentuale di pazienti che non hanno raggiunto un PASI₅₀ alla 28° settimana di trattamento con ustekinumab.

Bibliografia

- EPAR rev. 3 (15/04/2010) (disponibile al sito <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/stelara/stelara.htm>)
- Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, Guzzo C, Xia Y, Zhou B, Li S, Dooley LT, Goldstein NH, Menter A. Comparison of Ustekinumab and Etanercept for Moderate-to-Severe Psoriasis. *NEJM* 2010; 362:118-28
- Gruppo di lavoro multidisciplinare in dermatologia Regione Emilia-Romagna. Trattamento sistemico della psoriasi cronica a placche moderata-grave con particolare riferimento ai farmaci biologici. Linee guida terapeutiche n.1. *Assessorato alla Sanità e Politiche Sociali della Regione Emilia Romagna*, ottobre 2009
- Leonardi CL et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665 – 74.
- Papp KA, Langley LG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675–84