

CONFRONTO TRA METOTREXATO VERSUS AGENTI BIOLOGICI NEL TRATTAMENTO DELLA PSORIASI SEVERA IN PAZIENTI PEDIATRICI

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- A livello internazionale, il metotrexato è, ad oggi, il farmaco di prima scelta per la cura dei pazienti pediatrici affetti da psoriasi “a placche”. Negli ultimi anni, però, si sta diffondendo anche l’utilizzo di farmaci biologici (etanercept, adalimumab e ustekinumab);
- Al fine di valutare la riduzione della severità di questa condizione patologica, è stato condotto uno studio retrospettivo per stimare, nella reale pratica clinica, l’efficacia di tali farmaci;
- I risultati ottenuti dimostrano che i farmaci biologici sono associati, nei pazienti pediatrici, ad un migliore profilo di sicurezza. Tuttavia, il trattamento con biologici è più costoso, e per questo il metotrexato riscuote ancora molti consensi nel trattamento della patologia in esame.

INTRODUZIONE

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della pelle, caratterizzata da eritema e desquamazione, che colpisce circa l’1.37% dei bambini, principalmente nella forma “a placche”^{1,2}. Quest’ultima infatti, costituisce la variante più comune della malattia e si manifesta sotto forma di placche eritematose, che compaiono, di solito, su gomiti, ginocchia, cuoio capelluto e zona lombare, ma possono essere estese anche a tutto il corpo. Sebbene la maggior parte dei pazienti pediatrici presenti una psoriasi di grado lieve, trattabile in modo efficace con farmaci per uso topico, circa il 20% dei bambini mostra una forma moderata-grave, che richiede fototerapia o trattamento sistemico³. Attualmente, a livello internazionale, il metotrexato⁴ è il farmaco di prima scelta per la cura di tale patologia: due studi prospettici ne hanno, infatti, recentemente dimostrato l’efficacia e la tollerabilità^{5,6}. Diversi studi randomizzati hanno dimostrato, inoltre, a seguito di controllo con placebo, l’efficacia e la sicurezza anche di farmaci biologici quali ustekinumab (inibitore dell’IL-12/23), etanercept ed adalimumab (entrambi inibitori del fattore di necrosi tumorale)⁶⁻¹⁰. L’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha, infatti, approvato nel 2008 l’uso di etanercept per il trattamento della psoriasi “a placche”, in pazienti pediatrici di età compresa tra i 6 ed i 17 anni^{7-9,11} e, nel 2015, l’uso di adalimumab¹² ed ustekinumab^{13,14} in pazienti rispettivamente con età tra i 4 ed i 12 anni. In particolare, negli Stati Uniti etanercept ed adalimumab sono stati utilizzati off-label per più di dieci anni, fino all’approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA), avvenuta nel 2015 per etanercept (nella fascia di età compresa

tra i 4 ed i 17 anni) e nel 2017 per ustekinumab (in adolescenti con età superiore ai 12 anni).¹⁵ Tuttavia, nonostante l'uso frequente di tali farmaci nei pazienti pediatrici, solo metotrexato e adalimumab sono stati confrontati direttamente e prospetticamente.⁶ Al fine di valutare la riduzione della severità della psoriasi a placche pediatrica, gli esperti del Psoriasis Investigator Group of the Pediatric Dermatology Research Alliance e dell'European Working Group on Pediatric Psoriasis, hanno condotto uno studio retrospettivo¹⁶ per stimare, nella reale pratica clinica, l'efficacia del metotrexato rispetto ai farmaci biologici.

PROGETTAZIONE E METODI DELLA RICERCA

Lo studio multicentrico e retrospettivo è stato condotto presso 20 centri pediatrici, distribuiti tra Canada, Stati Uniti ed Europa. In particolare, sono stati inclusi tutti i pazienti pediatrici (almeno tre mesi prima del compimento del loro 18° anno d'età, tra il 1° Dicembre 1990 ed il 16 Settembre 2014) affetti da psoriasi a placche di grado da moderato a severo, in trattamento unico o sequenziale (ma non contemporaneo) con metotrexato o con farmaci biologici, e che avevano registrato almeno un set di dati "Minimal Core"⁴. Tali dati includono informazioni dettagliate sulle caratteristiche del paziente e del trattamento e forniscono, inoltre, un punteggio relativo al grado di severità della psoriasi. La severità della psoriasi è stata valutata, durante il trattamento, attraverso la valutazione dell'indice "PASI" (Psoriasis Area Severity Index) e della scala PGA (Physician Global Assessment). Tali indici sono stati valutati all'inizio del trattamento e ad ogni visita di follow up, effettuata 2, 4 o 8 mesi dopo l'inizio del trattamento. In particolare l'indice "PASI", compreso in un range tra 0 e 72 (alti punteggi indicano la presenza di psoriasi severa), prende in esame i segni clinici della malattia (eritema, ispessimento e desquamazione della pelle), andando a misurarne l'andamento nel tempo, l'efficacia e la sicurezza dei trattamenti, mentre la scala PGA, con un punteggio da 0 a 5 (0 evidente, 1 minimo, 2 lieve, 3 moderato, 4 severo e 5 molto severo), permette di valutare l'intensità del rossore e dell'ispessimento della pelle. È stata poi definita la "*persistenza farmacologica*" come l'intervallo di tempo in cui i pazienti hanno assunto il farmaco prima della comparsa di un evento che ne ha determinato l'interruzione¹⁷⁻²². Nel dettaglio, sono stati definiti ed analizzati tre eventi: sospensione senza particolare motivazione, sospensione dovuta a mancata efficacia (a seguito di valutazione da parte del medico o del paziente) e sospensione dovuta ad eventi avversi. Per ogni paziente è stato preso in esame l'inizio del trattamento con metotrexato e/o farmaco biologico. I pazienti sono stati inclusi nell'analisi PASI/PGA e di persistenza farmacologica, tranne quelli che:

- 1) sono stati persi al follow up;
- 2) hanno raggiunto la maggiore età;
- 3) hanno sospeso il farmaco per un evento diverso da quello di interesse (mancata aderenza al trattamento e raggiungimento della dose cumulativa massima o della durata del trattamento);

- 4) erano ancora in trattamento al momento del blocco finale dei dati.

I risultati sono stati valutati come percentuale dei pazienti trattati, con metotrexato o con un agente biologico, che hanno raggiunto:

- 1) un valore di PGA da evidente a minimo (PGA 0/1) al sesto mese dopo l'inizio del trattamento;
- 2) una riduzione dell'indice PASI del 75 % (PASI 75) al sesto mese;
- 3) PGA 0/1 e effetti sulla PGA media nel corso dei sei mesi;
- 4) PASI 75 (e effetto sulla PASI media) nel corso dei sei mesi.

I risultati secondari includevano, invece, una *persistenza farmacologica* di uno, tre o cinque anni per metotrexato o agenti biologici, ed il confronto tra i due gruppi di persistenza, farmacologica in generale e farmacologica correlata a sospensione da inefficacia.

RISULTATI

Dei 446 pazienti pediatrici dell'intero registro, 284 hanno ricevuto metotrexato e/o agenti biologici. Tra questi, 27 pazienti sono stati esclusi dallo studio a causa dell'uso concomitante di metotrexato e agenti biologici, mentre 23 sono stati esclusi a causa dell'assenza dei punteggi di PGA e PASI. In totale sono stati presi in esame 210 bambini, che hanno utilizzato un singolo agente per il trattamento della psoriasi "a placche" (metotrexato = 163; farmaci biologici = 47), mentre 24 bambini sono stati trattati sequenzialmente con metotrexato e biologici o viceversa. Dei 234 bambini trattati con metotrexato e/o biologici, 103 erano maschi (44%) e 131 erano femmine (56%). I farmaci biologici più frequentemente prescritti sono stati etanercept (n=52, 73.2%) e adalimumab (n = 14; 19.7%). Solo ad un paziente (1.4%) è stato somministrato infliximab e 4 (5.6%) hanno ricevuto ustekinumab. Dato l'esiguo numero di pazienti trattati, i dati dell'intera coorte "biologica" non sono stati ulteriormente suddivisi in base all'agente biologico in uso. I pazienti trattati con metotrexato avevano un'età media inferiore all'inizio del trattamento rispetto ai pazienti in trattamento con farmaci biologici (11.6 [3.7] vs 13.3 [2.9] anni), e presentavano un intervallo di tempo minore tra l'età di diagnosi e l'inizio della terapia sistemica (3.1 vs 4.1 anni). Non sono state evidenziate differenze di genere e indice di massa corporea medio e percentile tra i pazienti in trattamento con metotrexato e farmaci biologici. Tra i bambini in trattamento con biologici, il 52.1% provenivano dal Nord America (n = 37) e il 47.9% provenivano dall'Europa (n = 34). Il rapporto di utilizzo tra metotrexato e biologici nel Nord America e in Europa era invece simile (Nord America, 3.1:1 vs Europa, 2.1:1). Andando a prendere in esame, in modo più dettagliato, l'utilizzo dei farmaci (considerando separatamente i pazienti che avevano fatto un uso sequenziale di metotrexato e farmaci biologici), il metotrexato ha rappresentato la terapia sistemica di prima linea per la psoriasi nel 95.7% dei pazienti (n = 179), mentre il trattamento con farmaci biologici nel 64.8% (n

= 46). Ventiquattro bambini (10.2%) hanno fatto uso sia di metotrexato che di farmaci biologici, di questi 23 (95.8%) sono passati dall'uso di metotrexato a quello dei biologici. Per coloro che hanno usato una terapia a singolo agente con metotrexato (n = 163), il dosaggio iniziale medio (SD) era 0.28 (0.14) mg/kg a settimana e la dose media massima era di 0.36 (0.15) mg/kg a settimana. Per i pazienti trattati sequenzialmente con metotrexato o viceversa (n = 24), il dosaggio medio iniziale era di 0.24 (0.10) mg/kg a settimana e la dose media massima era 0.29 (0.11) mg/kg a settimana. Cinque pazienti su 12 (41.7%), passati dall'uso di metotrexato a quello di farmaci biologici erano inoltre obesi. Senza correzione per fattori confondenti, al sesto mese dall'inizio del trattamento, l'indice PASI75 è stato raggiunto in 12 su 30 pazienti trattati con metotrexato (40%) e in 20 su 28 pazienti (71.4%) trattati con farmaci biologici (P=0.02). Inoltre, il raggiungimento di PGA 0/1 è stato tendenzialmente più alto a seguito dell'uso di farmaci biologici (18 dei 37 pazienti, 48.6%) rispetto all'uso di metotrexato (41 su 115 pazienti, 35.6%), ma non è risultato statisticamente significativo (P = 0.15). I dati sopra citati sono riportati in modo dettagliato nella Tabella 1.

Tabella 1. Severità della Psoriasi al basale ed a sei mesi di Follow-up

	Medicamento	N° Pazienti	Basale	Follow-up (sei mesi)	P Value
PGA 0/1	Metotrexato	115	0	41 (35.6 %)	0.15
	Biologici*	37	0	18 (48.6 %)	
*: Etanercept era il farmaco biologico più prescritto (27 [73.0%]) seguito da adalimumab (7 [18.9%]), ustekinumab (2 [5.4%]), ed infliximab (1 [2.7%]).					
PASI75	Metotrexato	30	NDE	12 (40.0 %)	0.02
	Biologici**	28	NDE	20 (71.4 %)	
**: Etanercept era il farmaco biologico più prescritto (21 [75.0%]) seguito da adalimumab (3 [10.7%]) ed ustekinumab (4 [14.3%]).					
ND: Non determinabile perché i pazienti erano stati trattati sequenzialmente con metotrexato e biologici o viceversa					

Dopo aver effettuato la correzione per eventuali fattori confondenti (grado di severità della psoriasi a livelli basali, follow up, sesso, età all'inizio del trattamento e durata della patologia), il raggiungimento di PGA 0/1 e di PASI75 al sesto mese dall'inizio del trattamento è avvenuto con maggiore frequenza per la somministrazione di farmaci biologici rispetto al metotrexato. La riduzione media dei punteggi di PGA e PASI, con i farmaci biologici paragonati al metotrexato, è stata, inoltre, maggiore durante i sei mesi di trattamento. Questi dati suggeriscono, pertanto, che il trattamento con farmaci biologici ha determinato una maggiore riduzione della gravità della psoriasi entro sei mesi dall'inizio del trattamento. Alla fine dello studio, 66 dei 187 pazienti (35.3%) ha sospeso il trattamento con metotrexato, principalmente per mancata efficacia

farmacologica (n = 36; 19.3%), per comparsa di eventi avversi (n = 22; 11.8%) e per non aderenza al trattamento (n = 7; 3.7%). Inoltre, 16 su 71 pazienti (22.5%) hanno sospeso il trattamento con farmaci biologici prevalentemente a causa dell'inefficacia del trattamento (n = 11, 15.5%) o per insorgenza di reazioni avverse (n = 4; 5.6%). Per quanto riguarda la persistenza farmacologica, il 77.5% dei pazienti ha continuato a ricevere metotrexato dopo un anno, il 50.3% dopo 3 anni e il 35.9% dopo 5 anni. La persistenza mediana complessiva, correlata alla sospensione per inefficacia, era di 73.6 mesi (IC 95%, 32.19-115.04). La persistenza farmacologica complessiva per i biologici era, invece, di 83.4% dopo un anno, 64.3% dopo 3 anni e del 57.1% dopo 5 anni. Per gli agenti biologici non è stato possibile stimare un periodo medio di persistenza farmacologica perché più del 50% dei pazienti era ancora in trattamento alla fine dello studio. *Dopo un'opportuna correzione per fattori confondenti, gli agenti biologici presentavano una più lunga persistenza farmacologica rispetto al metotrexato.* La persistenza farmacologica correlata all'inefficacia, corretta per fattori confondenti, era paragonabile nei due gruppi, mentre la sospensione dovuta all'insorgenza di eventi avversi è stata registrata più frequentemente con il metotrexato rispetto ai farmaci biologici. Complessivamente, 22 dei 187 pazienti in trattamento con metotrexato e 4 su 71 pazienti in trattamento con biologici hanno sospeso il trattamento a causa di un evento avverso specifico e non grave, potenzialmente farmaco-correlato. Tra i bambini trattati con metotrexato, gli eventi avversi più frequenti sono stati alterazione dei livelli degli enzimi epatici (n = 5), nausea (n = 5), astenia (n = 4) e infezioni (n = 4). Nei bambini che hanno sospeso un biologico, gli eventi avversi riportati erano invece fastidio addominale (n =1), vomito (n = 1), astenia (n=1) e infezioni del tratto respiratorio superiore (n = 1) Tabella 2.

Tabella 2. Principali eventi avversi riscontrati

Metotrexato		Farmaci Biologici	
Evento avverso	N° Pazienti	Evento avverso	N° Pazienti
<i>Alterazione degli enzimi epatici</i>	<i>5</i>	<i>Fastidio addominale</i>	<i>1</i>
<i>Nausea</i>	<i>5</i>	<i>Vomito</i>	<i>1</i>
<i>Astenia</i>	<i>4</i>	<i>Astenia</i>	<i>1</i>
<i>Infezioni</i>	<i>4</i>	<i>Infezioni</i>	<i>1</i>

CONCLUSIONI

Tale studio dimostra, dunque, una maggiore efficacia dei farmaci biologici nella riduzione della severità della psoriasi e una migliore persistenza farmacologica rispetto alla somministrazione di metotrexato, nella reale pratica clinica. Inoltre, i farmaci biologici, nei pazienti pediatrici, sembrano essere associati ad un migliore

profilo di sicurezza^{3,4,15}. Tuttavia, il trattamento con biologici è più costoso, e per questo il metotrexato ricopre ancora una posizione importante nel trattamento della psoriasi pediatrica. Pertanto, è necessario condurre, nella reale pratica clinica, ulteriori studi comparativi prospettici per completare i dati provenienti dagli studi clinici randomizzati.

BIBLIOGRAFIA

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. Lancet. 2015; 386(9997):983-994.
2. Bronckers IM, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PC, Seyger MM. Psoriasis in children and adolescents. Paediatr Drugs. 2015;17(5):373-384.
3. Eichenfield LF, Paller AS, Tom WL, et al. Pediatric psoriasis. Pediatr Dermatol. 2018;35(2):170-181.
4. Bronckers IMGJ, Seyger MMB, West DP, et al; Psoriasis Investigator Group (PsIG) of the Pediatric Dermatology Research Alliance and the European Working Group on Pediatric Psoriasis (EWGPP). Safety of systemic agents for the treatment of pediatric psoriasis. JAMA Dermatol. 2017;153(): 1147-1157.
5. Van Geel MJ, Oostveen AM, Hoppenreijns EP, et al. Methotrexate in pediatric plaque-type psoriasis. J Dermatolog Treat. 2015;26(5):406-412.
6. Papp K, Thaçi D, Marcoux D, et al. Efficacy and safety of adalimumab every other week versus methotrexate once weekly in children and adolescents with severe chronic plaque psoriasis. Lancet. 2017;390(10089):40-49.
7. Paller AS, Siegfried EC, Langley RG, et al; Etanercept Pediatric Psoriasis Study Group. Etanercept treatment for children and adolescents with plaque psoriasis. N Engl J Med. 2008;358(3): 241-251.
8. Paller AS, Siegfried EC, Eichenfield LF, et al. Long-term etanercept in pediatric patients with plaque psoriasis. J AmAcad Dermatol. 2010;63(5): 762-768.
9. Paller AS, Siegfried EC, Pariser DM, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children and adolescents with plaque psoriasis. J AmAcad Dermatol. 2016;74(2):280-7.e1, 3.
10. Landells I, Marano C, Hsu MC, 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 AmAcad Dermatol. 2015;73(4):594-603. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.002
11. Annex 1: summary of product characteristics. http://www.Ema.Europa.Eu/docs/en_gb/document_library/eparproduct_information/human/000262/wc500027361.pdf. Accessed January 2, 2020.
12. Annex 1: summary of product characteristics. http://www.Ema.Europa.Eu/docs/en_gb/document_library/epar_product_information/human/000481/wc500050870.pdf. Accessed January 2, 2020.
13. Annex 1: summary of product characteristics. http://www.Ema.Europa.Eu/docs/en_gb/document_library/epar_-_product_information/human/000958/wc500058513.pdf. Accessed January 2, 2020.
14. Janssen-cilag. International nv. Stelara (ustekinumab) summary of product information. <http://www.Accessdata.Fda.Gov/scripts/sda/sddetailnavigation.Cfm?Sd=labelingdatabase&id=5fc208c3e462360ce053564da8c088b7&rownum=1>. Accessed January 2, 2020.
15. Dogra S, Mahajan R. Biologics in pediatric psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(1):9-16.
16. Bronckers, Inge MGJ, et al. "A Comparison of Psoriasis Severity in Pediatric Patients Treated With Methotrexate vs Biologic Agents." JAMA dermatology 156.4 (2020): 384-392.
17. Van den Reek JMPA, KievitW, Gniadecki R, et al. Drug survival studies in dermatology. J Invest Dermatol. 2015;135(7):1-5.

18. Van den Reek JM, van Lümig PP, Driessen RJ, et al. Determinants of drug survival for etanercept in a long-term daily practice cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):415-424.
19. Warren RB, Smith CH, Yiu ZZN, et al. Differential drug survival of biologic therapies for the treatment of psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2015; 135(11):2632-2640.
20. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, et al; BADBIR Study Group. Differential drug survival of second-line biologic therapies in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2018;138(4):775-784.
21. Egeberg A, Ottosen MB, Gniadecki R, et al. Safety, efficacy and drug survival of biologics and biosimilars for moderate-to-severe plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178(2):509-519.
22. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2015;172(1): 244-252.