



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.

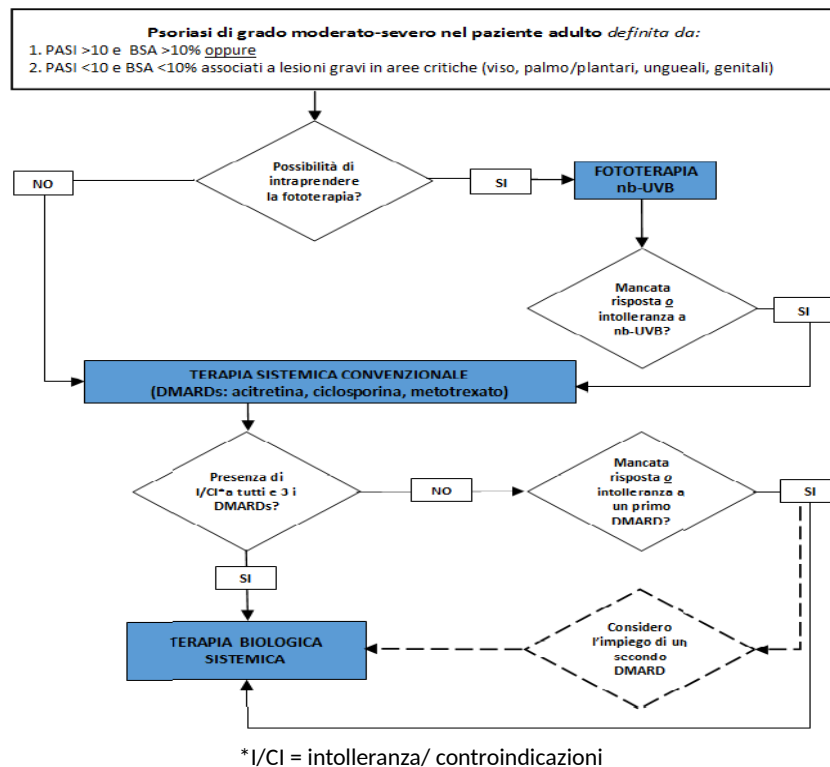
Al fine di ottimizzare la gestione delle terapie convenzionali, si riportano:

- 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-a 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

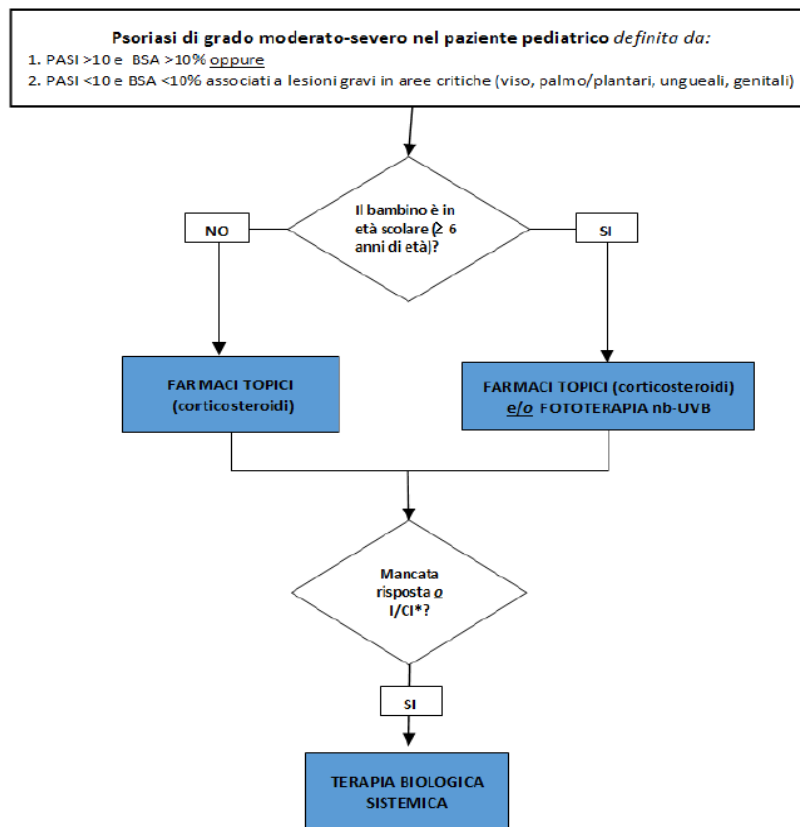
In **età pediatrica**, il trattamento con farmaci biologici deve essere intrapreso, sulla base delle evidenze disponibili [32, 33, 34] qualora la malattia psoriasica si presenti di grado moderato-severo nonostante un'adeguata terapia con farmaci topici a base di corticosteroidi e, solo a partire dai 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

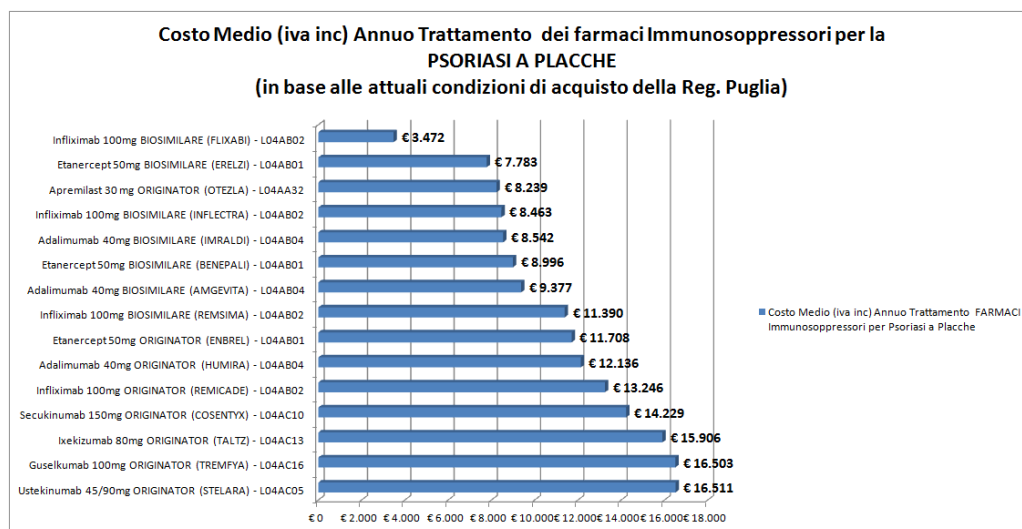
Centri Prescrittori Autorizzati dalla Regione:



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.