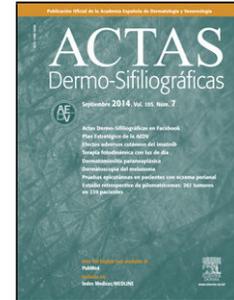


Journal Pre-proof

Actualización del documento de posicionamiento del Grupo Español de Psoriasis (GPS) sobre la utilización de fármacos biosimilares en el tratamiento de la psoriasis moderada y grave

L. Salgado-Boquete L. Puig J.M. Carrascosa P. de la Cueva A. López Ferrer



PII: S0001-7310(25)00121-8

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.ad.2024.10.066>

Reference: AD 4291

To appear in: *Actas dermosifiliograficas*

Received Date: 8 April 2024

Accepted Date: 13 October 2024

Please cite this article as: Salgado-Boquete L, Puig L, Carrascosa JM, de la Cueva P, López Ferrer A, Actualización del documento de posicionamiento del Grupo Español de Psoriasis (GPS) sobre la utilización de fármacos biosimilares en el tratamiento de la psoriasis moderada y grave, *Actas dermosifiliograficas* (2025), doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2024.10.066>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Sección: artículo de opinión

Actualización del documento de posicionamiento del Grupo Español de Psoriasis (GPS) sobre la utilización de fármacos biosimilares en el tratamiento de la psoriasis moderada y grave.

Updated perspective from the Spanish Psoriasis Working Group (GPS) on biosimilar drug use in moderate-to-severe psoriasis

Autores:

1. L. Salgado-Boquete. Servicio de Dermatología. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.
2. L. Puig. Departamento de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i San Pau. Universidad Autónoma de Barcelona (Facultad de Medicina).
3. J. M. Carrascosa. Servicio de Dermatología. Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona.
4. P. de la Cueva. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid
5. A. López Ferrer. Departamento de Dermatología. Hospital de la Santa Creu i San Pau. Universidad Autónoma de Barcelona (Facultad de Medicina).

Autor de Correspondencia:

Laura Salgado-Boquete
laurasalgado.derma@gmail.com

Introducción y contexto

En 2020 el Grupo de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología (GPS) expuso, a través un artículo de opinión firmado por varios miembros (1), su posicionamiento tras la incorporación de los fármacos biosimilares al arsenal terapéutico de la psoriasis en placas moderada y grave. Se describía en este documento la gran oportunidad que había supuesto la incorporación de estos fármacos al reducir los costes de adquisición aumentando la eficiencia terapéutica, pero también se planteaban algunas inquietudes. Una de ellas era el impacto que la incorporación de los biosimilares había tenido en algunas decisiones institucionales, como la redacción de los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) que hacen referencia a las condiciones de reembolso de los fármacos. En concreto se planteaba que, para los fármacos de nueva aprobación tras la implantación del uso de los biosimilares de anti-factor de necrosis tumoral (TNF), se habían incluido restricciones de reembolso relacionadas con el uso previo de esta familia terapéutica anteponiendo criterios de clase injustificados a la adecuada valoración de la eficiencia. Se exponía también que este planteamiento complicaría el itinerario terapéutico de los pacientes, generando situaciones de inequidad, en función de la interpretación territorial que se llevase a cabo. El GPS defendió la importancia de incluir a los clínicos en la toma de decisiones terapéuticas, anteponiendo el criterio médico a cuestiones sujetas a escenarios financieros variables o cambiantes, tanto a nivel local como nacional.

En 2023 el GPS publicó un documento de actualización en el posicionamiento y utilización de medicamentos biosimilares en psoriasis moderada-grave (2). En las conclusiones se exponían varios puntos relevantes. Si bien el uso de fármacos biosimilares se consideró como adecuado en primera línea de tratamiento en muchos pacientes fundamentalmente por criterios de eficiencia, este planteamiento debería coexistir con la disponibilidad de otras alternativas terapéuticas con mejores prestaciones de eficacia y seguridad en pacientes concretos. Se mencionaba también la recomendación de homogeneizar los diferentes escenarios planteados en las distintas

Comunidades Autónomas con respecto a las directrices de acceso y las restricciones de uso de los fármacos biológicos y la de repercutir los beneficios derivados de la introducción de los biosimilares en el propio circuito asistencial mediante estrategias de beneficio compartido.

El escenario cambiante relativo a los fármacos biosimilares ha motivado que el GPS plantee nuevamente en 2024 la necesidad de actualizar este documento de posicionamiento.

Nuevo escenario y planteamientos del GPS

El principal cambio experimentado en este contexto terapéutico ha sido la reciente incorporación del biosimilar de ustekinumab al tratamiento de la psoriasis moderada y grave. La extensión europea de la patente (Supplementary Protection Certificate) de ustekinumab, un anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad p40 de las interleucinas (IL-) 12 y 23 inhibiendo su actividad al impedir su unión al receptor, expiró en Europa el 20 de julio de 2024. Desde ese momento, las alternativas biosimilares de ustekinumab se han convertido una opción adicional para el tratamiento de los pacientes. Los datos de eficacia para este fármaco, obtenidos tanto de ensayos clínicos (3,4,5) como de comparaciones indirectas a través de metaanálisis (6), son superiores a los de etanercept y adalimumab, y su perfil de seguridad es más favorable que el de los inhibidores de TNF.

Existen diversos biosimilares de ustekinumab disponibles para su uso en nuestro país en la indicación de psoriasis moderada y grave, de los que Uzpruvo® (Alvotect AVT04, comercializado en Europa por STADA), Pyzchiva® (Samsung Bioepis SB17, comercializado por Sandoz), Wezenla® (ABP654, comercializado por Amgen) y SteQeyma® (CT-P43, Celltrion Healthcare) han recibido la autorización de comercialización por parte de la European Medicines Agency (EMA) entre Enero y Agosto de 2024, mientras que Eksunbi® (SB17, Samsung Bioepis), Fymkina® (FYB202, Formycon AG) y Otulfi® (FYB202, Fresenius Kabi) han recibido la opinión positiva del Committee for Medicinal Products for Human Use de EMA en Julio de 2024.

Como consecuencia de lo antedicho, el GPS plantea que:

- 1) La incorporación de las alternativas biosimilares de ustekinumab debe entenderse como una oportunidad para aumentar la eficiencia del tratamiento sistémico de la psoriasis y facilitar el acceso de los pacientes al mismo (7). ~~La falta de información, en el momento de redactar este texto, en relación al precio de esta alternativa terapéutica, dificulta aportar datos adicionales en este punto.~~ El precio publicado de los biosimilares de ustekinumab, según el acuerdo de la Comisión Interministerial de precios de los medicamentos, es de 2747,36 euros para la dosis unitaria de 45 mg y 3100 euros para la de 90 mg. No obstante, el carácter dinámico de los precios, con tendencia al descenso a medida que se incorporan nuevas referencias al mercado y posibilidades de acuerdos adicionales en el ámbito autonómico o local, dificulta que se puedan precisar los precios reales de adquisición o proporcionar datos concretos del coste. Herramientas como el NNT (número de pacientes que es necesario tratar para alcanzar un determinado objetivo terapéutico) pueden ser útiles en la evaluación individualizada de la eficiencia de cada tratamiento.
- 2) Aunque ustekinumab supuso hace 15 años un salto cualitativo en el tratamiento de los pacientes con psoriasis moderada a grave, en la actualidad sus expectativas en términos de eficacia han sido ampliamente superadas. En este sentido, los fármacos biológicos que bloquean IL-17 o IL-23 han demostrado ventajas en eficacia manteniendo o incluso mejorando la expectativa de seguridad o la conveniencia para el paciente. De hecho, son varios los ensayos clínicos que plantean una comparación directa entre estas nuevas moléculas y ustekinumab, mostrando beneficios en eficacia estadísticamente significativos que se han confirmado también en la práctica clínica (5, 6, 8-13).
- 3) Frente a la incertidumbre que plantean los posibles escenarios de prescripción que se pueden presentar desde julio de 2024, el GPS considera que los biosimilares de esta molécula deberían encontrarse en situación de igualdad con los biosimilares de fármacos anti-TNF en cuanto a la primera línea de prescripción por lo que se refiere a la psoriasis moderada a grave.

Además, los criterios de financiación del fármaco en nuestro país (BIFIMED) no requieren en psoriasis el paso previo por un fármaco inhibidor del TNF alfa.

- 4) El GPS considera necesario también reafirmar que la prescripción de los fármacos biosimilares debería realizarse en base a criterios clínicos individualizados (probabilidad de respuesta, presencia o no de artritis psoriásica, peso de los pacientes, posibles contraindicaciones a los anti-TNF, conveniencia de la pauta o vía posológica, etc). Todos estos criterios hacen referencia a cuestiones de eficacia, seguridad, conveniencia y por supuesto también de eficiencia.
- 5) El cambio terapéutico, para cualquier biológico, debería realizarse o bien por respuesta insuficiente en cualquiera de los dominios de la enfermedad psoriásica o bien por motivos de seguridad (por ejemplo, coexistencia de enfermedad inflamatoria intestinal, riesgo de infecciones o reactivación de infección tuberculosa latente o posibles contraindicaciones de la quimioprofilaxis). Aunque los biosimilares aprobados por la EMA son intercambiables desde el punto de vista científico, la sustitución automática por la farmacia es una decisión que depende de cada Estado miembro de la Unión Europea; en España la sustitución de Stelara® por cualquiera de sus biosimilares o entre ellos, cuando proceda, es prerrogativa del prescriptor, no siendo legal la sustitución automática por el farmacéutico.
- 6) Otra cuestión paralela, derivada de la introducción de los fármacos biosimilares, sobre la cual el GPS quiere pronunciarse nuevamente es la incongruencia que plantean algunos de los IPT en el contexto actual de la prescripción, además de la falta de actualización de los mismos que ahonda la incoherencia cuando se comparan fármacos que han sido aprobados en momentos temporales distintos. El requerimiento de un tratamiento previo con un fármaco inhibidor de TNF para la financiación y reembolso de algunos

fármacos innovadores (14,15), no basado en ninguna evidencia científica sino en términos presuntamente de coste, complica, dificulta y hace irracional la secuencia terapéutica en algunos pacientes. De hecho, puede presentarse la paradoja de tener que realizar una secuencia terapéutica invertida (desde fármacos con mayor expectativa de respuesta a otros con menor eficacia como los anti-TNF, o incluso menor eficiencia si no son biosimilares) ignorando criterios clínicos y atendiendo exclusivamente a la necesidad de cumplir los requerimientos regulatorios en caso de que el paciente precise alternativas terapéuticas innovadoras. El GPS expone su preocupación ante este escenario que va en detrimento de la calidad asistencial y en contra de los estándares actuales de atención al paciente. Es previsible que la incorporación de biosimilares de ustekinumab complique aún más esta situación, siendo recomendable la participación de los clínicos y las sociedades científicas en la actualización y redacción de los IPT. La tentación de condicionar un paso forzoso de los pacientes con psoriasis por las distintas clases de biosimilares disponibles podría conllevar que su tratamiento corresponda a estándares terapéuticos obsoletos desde hace más de una década, con el consiguiente menoscabo en el manejo de la enfermedad psoriásica en comparación con los estándares y objetivos terapéuticos actuales. En cualquier caso, consideramos que el IPT nunca debería ser una limitación para la prescripción, sobre todo si no está avalado por evidencia científica que lo justifique.

Resumen y conclusiones

- La reciente incorporación de biosimilares de ustekinumab, en julio de 2024, al tratamiento de la psoriasis moderada a grave determina la necesidad de actualizar el documento de posicionamiento del GPS sobre la utilización de fármacos biosimilares.

- La incorporación de biosimilares de ustekinumab representa una oportunidad en el contexto de una mayor eficiencia, permitiendo el acceso de los pacientes a mejores alternativas de tratamiento de la psoriasis moderada a grave.
- El GPS considera que los biosimilares de ustekinumab deberían encontrarse en situación de igualdad con los biosimilares de la familia de anti-TNF en cuanto a la primera línea de prescripción de biológicos en psoriasis moderada a grave.
- La prescripción de fármacos biosimilares debe realizarse siempre en base a criterios clínicos individualizados y de eficiencia, no debiendo estar justificada exclusivamente en criterios de coste puro.
- La redacción de los IPT de los fármacos aprobados tras la incorporación de los biosimilares plantea incongruencias en la prescripción y limita los estándares actuales de atención actuales. Sería recomendable y necesaria la revisión y actualización de los mismos.

Conflictos de interés:

1. L. Salgado-Boquete ha recibido honorarios como ponente y/o consultor y/o investigador de: Abbvie, Ammirall, Amgen, Biogen, Boehringer, BMS, Celgene, Janssen-Cilag, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Sandoz, MSD-Schering-Plough, Lilly and UCB.
2. L. Puig ha recibido honorarios como ponente o consultor y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por: Abbvie, Ammirall, Amgen, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Fresenius-Kabi, Horizon (DSMB), J&J Innovative Medicine, Leo-Pharma, Lilly, Novartis, Pfizer, STADA, Sun-Pharma, and UCB.
3. JM Carrascosa ha participado como IP/SI y/o advisor y/o ponente invitado para Sandoz, UCB, Amgen, Lilly, Ammirall, Janssen, Novartis, BMS, Abbvie, Leo Pharma.
4. P. de la Cueva ha recibido honorarios como asesor y/o investigador y/o ponente de los siguientes laboratorios farmacéuticos: Abbvie, Ammirall, Amgen, Astellas, Beiersdorf, Biogen, BMS, Boehringer, Celgene, Gebro, Johnson&Johnson, LEO Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, SVR, Takeda, UCB
5. A. López ha recibido honorarios por eventos educativos, apoyo para asistir a reuniones y participación en consejos asesores de Abbvie, Ammirall, Amgen, Janssen, Eli Lilly, Leo Pharma, Novartis, UCB. Ha recibido apoyo para acudir a congresos de: Abbvie, Ammirall, Eli Lilly, Janssen, Novartis y UCB. Ha recibido pagos por charlas o consultorias de: Abbvie, Ammirall, Amgen, Bristol Myers Squibb, Janssen, Eli Lilly, Leo Pharma, Novartis, UCB.

Ética de la publicación

1. ¿Su trabajo ha comportado experimentación en animales?:

No

2. ¿En su trabajo intervienen pacientes o sujetos humanos?:

No

3. ¿Su trabajo incluye un ensayo clínico?:

No

4. ¿Todos los datos mostrados en las figuras y tablas incluidas en el manuscrito se recogen en el apartado de resultados y las conclusiones?:

Sí

Bibliografía

1. Puig L, Carrascosa JM, Notario J. Biosimilares en el tratamiento de la psoriasis. Actualización. *Actas Dermosifiliogr.* 2020; 111(10): 809-14
2. Ruíz-Villaverde R, Galán-Gutiérrez M, Llamas-Velasco M, Salgado-Boquete L, Puig L, de la Cueva P, et al en nombre el Grupo de Psoriasis de la AEDV. Actualización en el posicionamiento del Grupo Español de Psoriasis (GPS) en la utilización de medicamentos biosimilares en psoriasis moderada-grave. *Actas Dermosifiliogr.* 2023; 114(10): 494-501
3. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008; 371(9625): 1665-74
4. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet.* 2008; 371(9625): 1675-84.

5. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho C, Fidelus-Gort L, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010; 362(2): 118-28.
6. Sbidian E, Chaimani A, Afach S, Doney L, Dressler C, Hua C. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network metaanalysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1:CD011535.
7. Vázquez-Sánchez R, Navarro-Dávila M, Herráiz ER, Merino-Bohórquez V, Borrás-Blasco, J, et al. Biosimilars and access to biologic therapy in immune-mediated diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2024; 24(7): 647–53.
8. Thaci D, Blauvelt A, Reich K, Tsai T-F, Vanaclocha F, 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(3): 400-9.
9. Reich K, Pinter A, Lacour JP, Ferrándiz C, Micali G, et al. Comparison of ixekizumab with ustekinumab in moderate-to-severe psoriasis: 24-week results from IXORA-S, a phase III study. *Br J Dermatol*. 2017; 177(4):1014-23.
10. Lebwohl M, Strober B, Menter A, Gordon K, Weglowska J, Puig L, Papp K, et al. Phase 3 studies comparing brodalumab with ustekinumab in psoriasis. *N Eng J Med*. 2015; 373(14): 1318-28.
11. Langley RG, Tsai T-F, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018; 178(1): 114-23.
12. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of Risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomized, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018; 392: 650-61.
13. Reich K, Papp K, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren R, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2021; 397 (10273): 487-98.

14. Informe de posicionamiento terapéutico de guselkumab (Tremfya) en psoriasis.

Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-guselkumab-Tremfya-psoriasis.pdf>

15. Informe de posicionamiento terapéutico de bimekizumab (Bimzelx) en psoriasis.

Disponible en:

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-092-2023-Bimzelx.pdf>

Journal Pre-proof