



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DOCUMENTO DE CONSENSO

Actualización en el posicionamiento del Grupo Español de Psoriasis (GPS) en la utilización de medicamentos biosimilares en psoriasis moderada-grave



R. Ruiz-Villaverde^{a,*}, M. Galán-Gutiérrez^b, M. Llamas-Velasco^c, L. Salgado-Boquete^d, L. Puig^e, P. de la Cueva^f y J.M. Carrascosa^g, en representación del Grupo Español de Psoriasis (GPs)[◇]

^a Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Instituto Biosanitario de Granada (Ibs), España

^b Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Reina Sofía, Córdoba, IMBIC

^c Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital de la Princesa, Madrid, España

^d Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

^e Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^f Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Infanta Leonor, Madrid, España

^g Servicio de Dermatología Médico-Quirúrgica y Venereología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, UAB, IGTP, Badalona, España

Recibido el 27 de diciembre de 2022; aceptado el 17 de febrero de 2023

Disponible en Internet el 10 de marzo de 2023

PALABRAS CLAVE

Psoriasis;
Biosimilar;
Tratamiento

Resumen La incorporación de los fármacos biosimilares en el manejo de la psoriasis moderada-grave en nuestra práctica clínica diaria ha supuesto una revolución y reposicionamiento de las diferentes moléculas que usamos diariamente para su control. La incorporación de evidencia mediante ensayos clínicos y experiencias de *real world evidence* ha ayudado a clarificar conceptos y modos de utilización que distan de su posicionamiento inicial. Es por ello que se impone una actualización del posicionamiento del grupo de trabajo de psoriasis en la utilización de los fármacos biosimilares dada la nueva realidad existente.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Psoriasis;
Biosimilar drug;
Treatment

Updated Position of the Spanish Psoriasis Group (GPs) on the Use of Biosimilar Drugs in Moderate to Severe Psoriasis

Abstract The advent of biosimilar drugs and their use in routine clinical practice has revolutionized the management of moderate to severe psoriasis and led to changes in the positioning of the existing molecules used to control this condition. Evidence from clinical trials complemented by real-world experience has helped to clarify concepts and has significantly changed

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ricardo.ruiz.villaverde.sspa@juntadeandalucia.es (R. Ruiz-Villaverde).

◇ Los miembros del Comité Asesor del Grupo Español de Psoriasis (GPs) se presentan en el [anexo 1](#).

the use and positioning of biologic agents in this setting. The present document is an update on the position of the Spanish Psoriasis Working Group regarding the use of biosimilar drugs, which takes into account this new situation.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los primeros fármacos biosimilares para uso en dermatología en nuestro contexto sanitario fueron aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2013¹. Casi 10 años después de este hito se plantean, en el contexto de nuestra especialidad, y en concreto en el tratamiento de los pacientes con psoriasis, algunos análisis y reflexiones que serán expuestos a lo largo del siguiente artículo y que tienen como objetivo el reflejar una actualización del posicionamiento del Grupo Español de Psoriasis (GPS) en esta cuestión.

Un biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro medicamento biológico ya aprobado en la UE (llamado «medicamento de referencia») en términos de estructura, actividad biológica y perfil de eficacia, seguridad e inmunogenicidad (la capacidad intrínseca de las proteínas y otros medicamentos biológicos para causar una respuesta inmune). La UE aprobó el primer biosimilar en 2006². Para poder ser comercializados en nuestro entorno, deben cumplir unos requisitos regulatorios que vienen determinados específicamente a nivel europeo. Estos consistirían en superar satisfactoriamente la comparabilidad, fundamentalmente analítica, farmacocinética y farmacodinámica entre el biosimilar y el producto biológico de referencia. Los ensayos clínicos acostumbra a ser estudios en la indicación o indicaciones más sensibles, sobre un número suficiente de pacientes para garantizar significación estadística—habitualmente no inferioridad—, extrapolándose posteriormente en vista de los resultados de comparabilidad a otras indicaciones del medicamento original. No obstante, la EMA ha comenzado a trabajar en un programa piloto que tiene como objetivo asesorar sobre cómo disminuir o eliminar las pruebas clínicas en el desarrollo de biosimilares³.

La autorización por parte de la EMA se debe realizar por la denominada vía centralizada, consistente en la presentación de un único expediente de registro que debe ser evaluado por el Comité de Medicamentos de Uso Humano, en el que participan representantes de las agencias nacionales. Una vez emitida una opinión favorable por parte del Comité de Medicamentos de Uso Humano, la Comisión Europea es la responsable de aprobar la comercialización del fármaco, quedando este autorizado en todo el territorio europeo. Adicionalmente, en España debe ser emitida también una resolución favorable de financiación por parte del Ministerio de Sanidad y ser fijado el precio por la Comisión Interministerial de Precios⁴.

Pero más allá de los requisitos regulatorios que nos permiten contar en la actualidad con fármacos biosimilares de medicamentos anti-TNF α (etanercept, adalimumab e

infiximab) en nuestro país, parecen relevantes cuestiones más prácticas que han ido madurando y evolucionando entre la comunidad científica a lo largo de los últimos años. Conceptos como la extrapolación de las indicaciones dentro del engranaje regulatorio o la intercambiabilidad (posibilidad de utilizar de forma alternativa el medicamento original o biosimilar) planteaban cierta incertidumbre en un escenario en ese momento poco conocido⁴. Por otra parte, se incorporaban al arsenal terapéutico de la psoriasis medicamentos que económicamente se podían considerar una oportunidad para mejorar los parámetros de eficiencia dentro del sistema y proporcionar un ahorro potencial relevante en un contexto terapéutico complejo. Este escenario de incertidumbres y oportunidades se ha ido asentando y respondiendo con evidencia científica, experiencia y opiniones de expertos o sociedades científicas a lo largo de los últimos años.

Disponemos en la actualidad de evidencia, incluyendo registros o estudios de práctica clínica habitual a nivel nacional e internacional, que muestran datos sobre la efectividad y seguridad de estos fármacos en pacientes con psoriasis. Contamos también con evidencia que respalda el cambio (switch) entre el medicamento original y el biosimilar, como se expondrá posteriormente. Por otra parte, la incorporación de estos fármacos como alternativa biológica de primera línea dentro de protocolos emitidos en algunas comunidades autónomas, basándose en criterios de eficiencia, han generalizado su uso entre los dermatólogos españoles a lo largo de los últimos años, lo cual ha modificado en cierto modo el escenario terapéutico de la psoriasis moderada-grave permitiendo también un acceso más temprano a los fármacos biológicos con criterios de gravedad discretamente más laxos y más alejados de la regla de los 10.

Expondremos a continuación las fortalezas y debilidades, así como las potenciales oportunidades y amenazas de los medicamentos biosimilares autorizados para su uso en pacientes con psoriasis moderada-grave en España y que sintetizamos en la [tabla 1](#).

Evidencia científica actualizada de la utilización de biosimilares en psoriasis moderada-grave

La Agencia Europea del Medicamento aprobó en febrero de 2013 el primer biosimilar de uso en enfermedades inmunomediadas, infliximab, y posteriormente diversos biosimilares de etanercept y adalimumab⁵⁻⁷. Además, acorde a los datos de expiración de patente, sería esperable la presencia de biosimilares de certolizumab pegol, golimumab y ustekinumab (actualmente en desarrollo por varias

Tabla 1 Matriz DAFO del uso de biosimilares en psoriasis moderada grave

<p>Debilidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Menor número de ensayos clínicos de equivalencia de eficacia, seguridad, inmunogenicidad en comparación con biológico innovador • Resultados de eficiencia mediante medidas objetivas (PASI, BSA, PGA) y PROs (DLQI) inferiores a fármacos innovadores 	<p>Amenazas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obligatoriedad de prescripción de biosimilar en todos los escenarios demorando el acceso a un fármaco innovador en escenarios más complejos muchas veces no contemplados en ficha técnica (eritrodermia, psoriasis pustulosa generalizada) • Reducir los objetivos terapéuticos óptimos asumibles para la enfermedad en el momento actual o limitar el uso de otras terapias que puedan permitir conseguir este objetivo • La existencia de múltiples marcas comerciales puede favorecer cambios entre biosimilares que no han sido evaluados en ensayos clínicos
<p>Fortalezas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Coste competitivo (Sostenibilidad del SNS) 	<p>Oportunidades</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mejora el acceso de pacientes con psoriasis a terapia biológica para control de su enfermedad • Homogeneizar los escenarios en diferentes comunidades autónomas, con diferentes directrices de acceso y restricciones de uso de biológicos para el tratamiento de la psoriasis

compañías, pero la EMA aún no está evaluando ninguno de ellos) en menos de dos años⁵. Las similitudes farmacocinéticas y farmacodinámicas entre originales y biosimilares son la base del concepto de los biosimilares. Y hay, hoy en día, suficientes datos de ensayos clínicos, que indican perspectivas de eficacia y supervivencia similares a las de los originales^{6,7}.

Este aumento de la oferta de biosimilares disponibles se une al hecho de que, en España, no hay una ley nacional que regule el uso de biosimilares, pero sí informes de posicionamiento terapéutico nacional que generalmente concluyen con unas «consideraciones finales del Grupo de Coordinación de Posicionamiento Terapéutico» especificando que «en la selección de *** u otros fármacos de elevada eficacia en esta indicación, será necesario considerar criterios de eficiencia», excepto en el caso de tildrakizumab, guselkumab y risankizumab, en los que –por razones que se nos escapan y no se justifican en el texto– se requiere que «los pacientes hayan utilizado previamente un fármaco biológico anti-TNF» o –para los dos últimos– «en los casos en los que el uso de anti-TNF esté contraindicado» sin especificar si el anti-TNF debe ser original o biosimilar^{1,8,9}.

Aunque los ensayos que llevaron a la comercialización de diversos biosimilares pueden ser revisados en diversos artículos recientes^{5,10,11}, hay datos en cuanto a seguridad y eficacia que no permiten conclusiones definitivas, en especial los que conciernen a la realización de diversos cambios entre original, biosimilar e incluso entre diferentes biosimilares. De hecho, en diversos estudios en que se analizan los cambios entre original y biosimilar, se encuentran mayores tasas de discontinuación del fármaco¹². En algunos casos ello se puede deber al efecto nocebo, especialmente en enfermedades con dianas terapéuticas que se evalúan con parámetros subjetivos (reumatología) o cuando la información sobre los biosimilares no se ha transmitido al paciente de forma adecuada. Pero en otros casos se puede deber a diferencias en el vehículo o las características de los dispositivos, que determinan una menor tolerabilidad. A modo de ejemplo, solo uno de los biosimilares de adalimumab disponibles en el mercado español no contiene citrato, acetato o lactato en el excipiente, como es el caso de la formulación actual del adalimumab original.

En este sentido, el estudio EGALITY, diseñado para demostrar equivalencia terapéutica de biosimilar de etanercept, no analizaba potenciales pérdidas de eficacia al realizar cambios entre ambos productos¹³. En relación con adalimumab, un estudio planteó un cambio entre original y biosimilar con los productos (Hyrimoz®/Halimatoz®/Hefiya®) demostrando un buen perfil de seguridad y sin pérdida de persistencia¹⁴. En algunos metaanálisis recientes sobre el uso de biosimilares, en concreto de adalimumab en varias indicaciones (6 de ellos en psoriasis) y con un total de 2802 pacientes con distintos patrones de cambio entre original y biosimilar incluidos, se comprobó ausencia de variaciones en eficacia, seguridad e inmunogenicidad del fármaco, tanto en artritis reumatoide, como en psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal¹¹.

Tal y como ocurre en los fármacos innovadores, es importante considerar los estudios en vida real, dado que tanto el registro español Biobadaderm como el registro alemán de tratamiento biológico de artritis reumatoide (RABBIT) demostraron que solo un 21-31% de los pacientes registrados serían candidatos a ensayos clínicos, lo que confiere a registros y estudios de evidencia clínica en vida real de mayor validez externa y aplicabilidad con respecto a los ensayos clínicos en relación con lo que esperamos encontrar en nuestra práctica clínica diaria¹⁵.

El registro inglés BABDIR hace una primera aproximación al uso de adalimumab y etanercept biosimilares en pacientes con psoriasis, sin datos discrepantes de seguridad y eficacia en comparación con los biológicos originales, si bien el tamaño muestral es escaso¹⁶. Con un tamaño mayor, incluyendo 410 pacientes y un seguimiento de 549,84 personas año, Bellinato et al. demostraban una supervivencia al año del 81,5% para el adalimumab biosimilar, mostrando además que su uso como primer tratamiento sistémico es un factor que incrementa la probabilidad de supervivencia, convirtiéndolo en una opción costo-efectiva en primera línea de terapia biológica^{1,8,17}.

Recientemente se ha publicado la experiencia de uso de biosimilares en 17 hospitales españoles¹⁸, mostrando que el PASI medio al inicio de biosimilar de adalimumab era de 7,4 (DS 6,2); esta cifra es inferior a la de los ensayos

clínicos, pero hay que considerar que incluye pacientes con control adecuado de la enfermedad que fueron sometidos a «switch», y por otra parte en la práctica clínica real se inicia el tratamiento con valores de PASI inferiores a los de los ensayos clínicos, al no efectuarse periodos de aclaramiento sin tratamiento tópico o sistémico. En este estudio, un 70,8% de pacientes era «naïve» a terapia biológica y un 27% de los pacientes presentaba artritis psoriásica concomitante. En esta cohorte, es un dato de especial interés que la media de tiempo que el paciente estaba controlado con el fármaco original antes de cambiar (realizar un switch) a biosimilar en los 170 pacientes incluidos en este grupo era de 5,9 años y que, la supervivencia de este subgrupo, con buena respuesta mantenida al original, era mejor que la de los pacientes que iniciaban el tratamiento con adalimumab biosimilar *de novo*, es decir, sin switch¹⁸.

Por último, también se han publicado datos del uso de infliximab biosimilar y del cambio entre el original y el biosimilar CT-P13 en 165 pacientes japoneses, encontrando que la supervivencia era peor en casos en que el fármaco se usaba en segunda línea^{19,20}. En este artículo, además, los autores usan el PASI absoluto por debajo de 1 como criterio de respuesta, más cerca de lo deseable en práctica clínica real⁹ y ven que los pacientes varones y los afectados de artritis tienen mejores tasas de respuesta²⁰.

Por último, respecto a la inmunogenicidad de los biosimilares, un artículo de revisión publicado por Strand et al. a partir de pacientes reumatológicos, con psoriasis o con enfermedad inflamatoria intestinal, encontraba cifras de inmunogenicidad similares a los tratados con biológicos originales²¹. Estos datos han sido más consistentes en psoriasis con el uso de adalimumab y etanercept, mientras en el caso de infliximab, empleado casi exclusivamente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, no se ha investigado directamente la inmunogenicidad^{13,14,22}.

Junto a los datos previos, deberían considerarse los estudios sobre cohortes amplias de pacientes con psoriasis que sugieren que el tratamiento precoz con biológicos en pacientes con psoriasis podría disminuir la incidencia de artritis psoriásica, en comparación con el tratamiento con fototerapia o medicamentos tópicos^{23,24}.

Documentos de posicionamiento de otras sociedades científicas españolas

En el posicionamiento del GPS con respecto a los biosimilares es relevante conocer los posicionamientos de otras sociedades científicas españolas sobre el uso de biosimilares en las diferentes enfermedades inmunomediadas, si bien muchos de ellos han podido quedar obsoletos dada la realidad actual tras la incorporación de fármacos biosimilares a nuestra práctica clínica diaria.

Asociación española de Bioempresas (ASEBIO) (2008)²⁵

ASEBIO considera, en relación con la extrapolación de indicaciones, que esta sería aceptable, siempre y cuando se demuestre una alta similitud entre los datos aportados por el biosimilar y el producto innovador en los datos analíticos,

incluyendo datos químicos así como del proceso de fabricación y sus controles de calidad; así como para los datos preclínicos y clínicos. En caso de que se extrapole alguna indicación, siempre debidamente justificada, debe ser complementada con adecuados compromisos postautorización y deberá ser reflejado en la ficha técnica qué datos son aportados por el producto biosimilar y cuáles son extrapolados del medicamento innovador, entre otros elementos que deben formar parte integral de este documento de referencia pública. En este sentido, las comisiones de farmacia y terapéutica hospitalarias deben evaluar rigurosamente estos aspectos de cara a utilizar los biosimilares, y sobre todo a intercambiar automáticamente el innovador por el biosimilar en tratamientos ya instaurados.

Por otro lado, la incapacidad de predecir la inmunogenicidad, su gravedad y la variabilidad en las distintas poblaciones hace que sea necesario establecer claramente el riesgo en cada población antes de permitir la extrapolación de las indicaciones.

Finalmente se indica la ausencia de evidencia científica que avale la posibilidad de intercambiar de manera segura un producto biológico por otro que lleve la misma denominación común internacional, si estos son elaborados por diferentes fabricantes.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (2018)²⁶

Nuestros compañeros oncólogos consideran la necesidad de que existan estudios que aporten seguimiento sobre variables clásicas de beneficio inequívoco, como supervivencia o supervivencia libre de progresión, para ayudar al ejercicio de comparabilidad en la extrapolación. En cualquier caso, deberá prestarse especial atención a que el mecanismo de acción sea mediado a través de los mismos receptores y mecanismos, ya que el modo de acción de algunas sustancias es complejo y con frecuencia involucra a múltiples receptores y sitios de acción, y esto podría tener importancia en la extrapolación de indicaciones.

La SEOM desaconseja, en general, la intercambiabilidad de biológicos para una misma indicación en pacientes oncológicos una vez iniciado el tratamiento por esta falta de evidencia y porque si ocurren efectos adversos o progresiones en el contexto de intercambios, la percepción del paciente puede en algunos casos atribuir los eventos al intercambio. En enfermedades oncológicas, en las que con frecuencia se producen cambios en la evolución de la enfermedad, es fundamental que no exista confusión ni se genere desconfianza en el paciente con respecto a las causas que puedan influir en el curso de la enfermedad atribuyéndose erróneamente al cambio de un medicamento por otro, especialmente si, llegado el caso, esta no hubiese contado con el consentimiento expreso del prescriptor y el paciente.

Para monitorizar correctamente la farmacovigilancia de un medicamento es necesario que en todo momento paciente y prescriptor sepan qué fármaco está recibiendo cada paciente y no se sustituya el fármaco por problemas de abastecimiento ni por ningún otro motivo sin consentimiento expreso del médico prescriptor y el paciente.

Sociedad Española de Reumatología (SER) (2018)^{27,28}

Desde la SER se considera imprescindible preservar la libertad de prescripción de los médicos que realizan la indicación de fármacos según las características y circunstancias individuales de cada paciente, sin olvidar los aspectos económicos que se derivan de dicha actuación.

En el intercambio de un biológico por su BS, esta decisión debe ser realizada exclusivamente por el médico prescriptor, con el consentimiento del paciente. En el caso de pacientes con enfermedad estable, puede ser aceptable un intercambio entre el fármaco biológico de referencia y su biosimilar, aunque debe ser una decisión individualizada y con el consentimiento del paciente.

La SER entiende que las instituciones hospitalarias deben garantizar que todos los fármacos biológicos y biosimilares que estén financiados por las autoridades sanitarias de nuestro país para el manejo de las enfermedades reumáticas estén disponibles en todos los hospitales del Sistema Nacional de Salud.

La trazabilidad de los medicamentos biológicos es un elemento de calidad que permite asignar de forma específica a cada lote y producto las sospechas de reacciones adversas. En el caso de que el fármaco biológico de referencia tenga más de una indicación, la extrapolación de indicaciones debe justificarse según los estándares de la EMA.

El uso óptimo de los biosimilares requiere diálogo e interacción continuos entre médicos, farmacia hospitalaria, asociaciones de pacientes y entidades reguladoras, con la intención de preservar el derecho a la salud de los pacientes y el objetivo de ofertarles productos de calidad, eficaces y seguros.

Sociedad Española de Inflamación Ocular (SEIO) (2019)²⁹

En SEIO el posicionamiento es coincidente con las sociedades previamente mencionadas y se incide en el hecho de que debe potenciarse el diálogo e interacción continuos entre médicos y asociaciones de pacientes con el objetivo de proporcionar un mayor conocimiento de los biosimilares como productos de calidad, eficaces, y seguros.

Farmacia Hospitalaria (SEFH) (2015)³⁰

El posicionamiento de la SEFH es el que ofrece una visión más progresista en relación con la introducción de fármacos biosimilares en el actual engranaje terapéutico de nuestro arsenal y en resumen establecen que:

1. Los biosimilares disponen de sólido marco regulador de la EMA.
2. Los biosimilares son fármacos seguros.
3. La extrapolación de indicaciones puede realizarse si se ha demostrado similitud y comparable seguridad y eficacia entre el fármaco de referencia y el biosimilar en una indicación determinada.

4. La intercambiabilidad entre los medicamentos de referencia y los biosimilares cada vez se sustenta en mejor evidencia.
5. El papel de las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales, así como el de las comisiones autonómicas sobre la evaluación e inclusión de los medicamentos biosimilares en los hospitales es clave. En estas comisiones se establecerán los criterios de uso, intercambio terapéutico y seguimiento como con cualquier otro medicamento biológico.
6. Debe asegurarse la trazabilidad de los medicamentos biosimilares.
7. Debe ofrecerse información sobre medicamentos biosimilares.
8. Los biosimilares favorecen la sostenibilidad del sistema sanitario.
9. El farmacéutico del hospital tiene un papel clave en la gestión farmacoterapéutica de los biosimilares.

Consideraciones farmacoeconómicas y de accesibilidad

En España, el Gobierno central establece los criterios y procedimientos para la fijación de precios de medicamentos y productos sanitarios financiables por el Sistema Nacional de Salud (SNS)³¹. Desde su comercialización el consumo de los BS es una de las partidas más determinantes del gasto farmacéutico. Considerando los últimos datos en el SNS español los medicamentos biológicos suponen el 50 por 100 del total del gasto hospitalario³², y por ello existen medidas encaminadas a incentivar el uso de medicamentos biosimilares a nivel hospitalario si bien la penetración en las diferentes comunidades autónomas es desigual.

Finalmente es importante reseñar, tal y como ha sido estudiado y aplicado en algunas series de práctica clínica real³³, que el principal beneficio de la incorporación de los biosimilares al mercado es la mejora del acceso a estos tratamientos biológicos para los pacientes en los cuales están indicados y que cuentan con escasas alternativas terapéuticas. No obstante, esta convivencia no debe limitar el uso de fármacos innovadores en pacientes con mayor nivel de gravedad o complejidad⁹.

La necesidad de aceptación por parte del paciente, objetivo principal de nuestro tratamiento, hace necesario un buen conocimiento por parte de los profesionales de medicina, enfermería y farmacia para resolver sus dudas y limitar sus inconvenientes y por otro lado es preciso implementar programas de formación que permitan resolver las dudas de los profesionales implicados en el uso de biosimilares y establecer estrategias de «beneficio compartido» entre las gerencias y los servicios de farmacia hospitalaria y asistenciales implicados en una gestión clínica eficiente en los tratamientos biológicos.

Conclusiones y posicionamiento del GPS

- Se define un medicamento biosimilar como aquel que contiene una versión de una sustancia activa ya autorizada como medicamento biotecnológico original (medicamento de referencia) en el espacio económico europeo, cuyos derechos de patente han caducado y que cumple

con los principios establecidos en las guías publicadas por la EMA.

- Cuando la sustancia activa sea una proteína, se espera que la secuencia de aminoácidos sea la misma y que se cumplan los criterios de biosimilitud analítica y de actividad biológica y terapéutica (estudios de equivalencia).
- La demostración de biosimilitud por parte de la EMA, cuyo marco regulatorio se viene desarrollando desde 2004, requiere la realización de estudios comparativos de calidad, estudios comparativos no clínicos (farmacodinámica, efectos sobre dianas fisiológicas y celulares) y clínicos (no de la seguridad y eficacia en pacientes, que ya han sido demostradas por el medicamento de referencia): farmacocinéticos, farmacodinámicos y, en su caso, ensayos clínicos de equivalencia de eficacia, seguridad, inmunogenicidad y, en su caso, que permitan realizar extrapolación de indicaciones.
- La posología y vía de administración del biosimilar deben ser las mismas que las del biológico de referencia.
- Cualquier desviación en cuanto a potencia, forma farmacéutica, excipientes o presentación debe ser justificada convenientemente, y en ningún caso puede comprometer la seguridad. Los cambios que impliquen una mejora en la eficacia del biosimilar frente al producto de referencia son incompatibles con la autorización de un biosimilar. Sin embargo, aquellos cambios que comprendan mejoras en cuanto a la seguridad (como disminución de las impurezas o menor inmunogenicidad) deben ser notificados y no descartan la biosimilitud.
- La extrapolación de indicaciones a las mismas que el biológico de referencia se basa en los datos disponibles para cada biosimilar, y es competencia de la EMA.
- Intercambiabilidad es la posibilidad de reemplazar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico. Hasta septiembre de 2022, la decisión sobre la intercambiabilidad de los biosimilares correspondía a cada estado, pero en la actualidad, la EMA y las Agencias de Salud Nacionales consideran que, una vez aprobado en la UE, un biosimilar se considera intercambiable con su producto de referencia y con otros biosimilares del mismo. Según la FDA, la intercambiabilidad solo se admite desde el fármaco de referencia al biosimilar y viceversa, pero no entre biosimilares.
- La intercambiabilidad debe efectuarse a criterio del prescriptor y/o en base a acuerdos de las comisiones farmacoterapéuticas de los hospitales, bajo supervisión y aceptación de los prescriptores e informando al paciente del cambio.
- La sustitución (cambio del biológico al biosimilar por el farmacéutico, sin intervención del prescriptor), es competencia de cada estado, y en España no está autorizada.
- Los biosimilares, siendo comparables en eficacia, seguridad e inmunogenicidad con el bio-original, centran su competencia en la reducción de costes y, por tanto, en la mejora de la eficiencia. Sin embargo, esta eficiencia debería sustentarse en análisis objetivos de coste/efectividad, ya que podría ocurrir que, en el caso de un cambio (switch) precoz tras su uso en primera línea por falta de eficacia o seguridad, la perspectiva de eficiencia debiera ponderarse con el coste de los fármacos innovadores introducidos en segunda línea. Desde el GPS

se considera necesario y oportuno disponer de estos estudios bajo parámetros metodológicos adecuados.

- La disponibilidad de biosimilares eficientes en el balance de efectividad/seguridad debería favorecer un cambio de paradigma que permitiese posicionar a este grupo terapéutico como de primera línea en las formas moderadas-graves de la enfermedad que requieran un tratamiento sistémico.
- La disponibilidad de biosimilares no debería reducir los objetivos terapéuticos óptimos asumibles para la enfermedad en el momento actual o limitar el uso de otras terapias que puedan permitir conseguir este objetivo.
- El uso de biosimilares en primera línea de tratamiento resulta adecuado en un porcentaje alto de pacientes con formas moderadas-graves de psoriasis que requieran terapia biológica, fundamentalmente por criterios de eficiencia. Sin embargo, esta circunstancia debe coexistir con la evidencia de que están disponibles otros fármacos biológicos con mejores prestaciones en eficacia y seguridad, contrastadas por ensayos clínicos comparativos y metaanálisis. De este modo, debería estar disponible para médicos y pacientes la posibilidad de empleo en primera línea de fármacos biológicos sin alternativa biosimilar en pacientes concretos.
- La correcta introducción y gestión de los fármacos biosimilares en cada centro requiere la coordinación multidisciplinar de los servicios de gestión de recursos, farmacia hospitalaria, clínicos, farmacología clínica y enfermería. En el sistema sanitario español los biológicos son medicamentos de dispensación hospitalaria (MHDA) y su prescripción y dispensación se restringe al ámbito hospitalario, a diferencia de lo que ocurre en otros ámbitos del territorio EMA.
- Los beneficios derivados del uso racional de recursos a través de la introducción de los biosimilares deberían repercutir en el circuito asistencial a través de estrategias de beneficio compartido.
- Finalmente, sería recomendable homogeneizar los escenarios en diferentes comunidades autónomas, con diferentes directrices de acceso y restricciones de uso de biológicos para el tratamiento de la psoriasis.
- Por razones de eficiencia, es recomendable iniciar el tratamiento con biosimilares en la mayoría de los pacientes; en caso de contraindicación, efecto adverso o respuesta terapéutica insuficiente, debería ser posible prescribir el tratamiento más adecuado a criterio del clínico, teniendo también en cuenta criterios de eficiencia, con independencia del mecanismo de acción o diana farmacológica.

Conflicto de intereses

R. Ruiz-Villaverde ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o asesor científico para Abbvie, Celgene, Leo Pharma, Novartis, Janssen, Lilly, Sandoz, Amgen, Almirall, UCB, Pfizer y MSD.

M. Galán-Gutiérrez ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o asesor científico para Abbvie, Celgene, Leo Pharma, Novartis, Janssen, Lilly, Sandoz, Amgen, Almirall, UCB, Pfizer y MSD.

Mar Llamas-Velasco ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o asesor científico para Abbvie, Celgene, Leo Pharma, Novartis, Janssen, Lilly, Sandoz, Amgen, Almirall, UCB, Pfizer y MSD.

Laura Salgado-Boquete ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o asesor científico para Abbvie, Celgene, Leo Pharma, Novartis, Janssen, Lilly, Sandoz, Amgen, Almirall, UCB, Pfizer y MSD.

Lluís Puig ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o asesor científico para Abbvie, Almirall, Amgen, Baxalta, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Gebro, Janssen, JS BIOCAD, Leo-Pharma, Lilly, Merck-Serono, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sandoz, Samsung-Bioepis, Sanofi y UCB.

Pablo de la Cueva ha participado como investigador y/o asesor y/o ponente con los siguientes laboratorios farmacéuticos: Abbvie, Almirall, Amgen, Astellas, Biogen, BMS, Boehringer, Celgene, Gebro, Janssen, LEO Pharma, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sanofi y UCB.

José Manuel Carrascosa ha participado como IP/SI y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o *steering comitee* para Abbvie, Novartis, Janssen, Lilly, Sandoz, Amgen, Almirall, BMS, Boehringer Ingelheim, Biogen, UCB.

Anexo 1. Composición de los miembros del Comité Asesor del Grupo Español de Psoriasis (GPs)

M. Teresa Abalde Pintos, Ignacio Alonso García, María Luisa Alonso Pacheco, Alsina Gibert Mercé, Gloria Aparicio Español, Mariano Ara Martín, Susana Armesto Alonso, Antoni Azón Masoliver, Ferrán Ballezá López, Ofelia Baniandres Rodríguez, Didac Barco Nebreda, Álvaro Barranquero Fernández, Ana Batalla Cebej, Isabel Bielsa Marsol, Xavier Bordas Orpinell, Leopoldo Borrego Hernando, Rafael Botella Estrada, Jesús María Careaga Alzaga, Rafael Carmena Ramón, Gregorio Carretero Hernández, Ana María Carrizosa Esquivel, José Manuel Casanova Seuma, Alberto Conde Taboada, Marisol Contreras Stelys, Pablo Coto Segura, Esteban Daudén Tello, Carlos de la Torre Fraga, Rubén del Río Gil, Aleisandre Docampo Simón, Noemí Eiris Salvado, Juan Escalas Taberner, Esther Eusebio Murillo, José Manuel Fernández Armenteros, Emilia Fernández López, M. Luisa Fernández Díaz, Almudena Fernández Orland, Carlos Ferrándiz Foraster, Marta Ferrán Farrés, Lara Ferrándiz Pulido, Eduardo Fonseca Capdevila, Manuel Galán Gutiérrez, Francisco Javier García Latasa de Aranibar, Ptableilar García Muret, Vicente García-Patos Briones, Marta García Bustínduy, Ignacio García Doval, Rosa García Felipe, Alicia L. González Quesada, Beatriz González Sixto, Alfonso González Morán, Teresa Gárate Ayastui, Francisco José Gómez García, José Manuel Hernanz Hermosa, M. Isabel Hernández García, Pedro Herranz Pinto, Enrique Herrera Ceballos, Marta Herrera Sánchez, Rafael Jesús Jiménez Puya, Enrique Jorquera Barquero, Rosario de Fátima Lafuente Urrez, Salvador V. Laguarda Porter, Mónica Larrea García, M. del Mar Llamas Velasco, Anna López Ferrer, Jesús Luélmo

Aguilar, Pablo Lázaro Ochaíta, José Luis López Estebanz, María Marcellán Fernández, Amparo Marquina Vila, Eugenio Marrón Moya Servando, Trinidad Martín González, Antonio Martorell Calatayud, Francisco Javier Mataix Díaz, Almudena Mateu Puchades, Carolina Medina Gil, M. Victoria Mendiola Fernández, Miren Josune Michelena Eceiza, Jordi Mollet Sánchez, José Carlos Moreno Giménez, Carlos Muñoz Santos, Antoni Nadal Nadal, Belén Navajas Pinedo, Jaime Notario Rosa, Francisco Peral Rubio, Narciso Pérez Oliva, Celia Posada García, Josep A. Pujol Montcusi, Conrado Pujol Marco, Silvia Pérez Barrio, Amparo Pérez Ferriols, Beatriz Pérez Suárez, Trinidad Repiso Montero, Miquel Ribera Pibernat, Raquel Rivera Díaz, Vicente Rocamora Durán, Jesús Rodero Garrido, Sabela Rodríguez Blanco, M. del Carmen Rodríguez Cerdeira, Lourdes Rodríguez Fernández-Freire, Manuel Ángel Rodríguez Prieto, Jorge Romani de Gabriel, Alberto Romero Maté, Mónica Roncero Riesco, Cristina Rubio Flores, José Carlos Ruiz Carrascosa, Diana Patricia Ruiz Genao, Ricardo Ruiz Villaverde, Montserrat Salleras Redonnet, Jorge Santos-Juanes Jiménez, María José Seoane Pose, Patricia Serrano Grau, Estrella Simal Gil, Caridad Soria Martínez, José Luis Sánchez Carazo, Manuel Sánchez Regaña, M. Dolores Sánchez-Aguilar Rojas, Rosa Taberner Ferrer, Lucía Tomás Aragonés, Francisco Valverde Blanco, Ricardo Valverde Garrido, Francisco Vanaclocha Sebastián, Manel Velasco Pastor, Diana Velázquez Tarjuelo, Asunción Vicente Villa, David Vidal Sarró, Jaime Vilar Alejo, Eva Vilarrasa Rull, Marta Vilavella Riu, Rosario Vives Nadal, Hugo Alberto Vázquez Veiga, Juan Ignacio Yanguas Bayona y Ander Zulaica Gárate.

Bibliografía

1. Puig L, Carrascosa JM, Notario J. Biosimilars in the Treatment of Psoriasis: An Update. *Actas Dermosifogr.* 2020;111:809–14.
2. Puig L, Carretero G, Daudén E, Ferrándiz C, Marrón SE, Martorell A, et al. Biosimilars in Dermatology: Current Situation (Part I). *Actas Dermosifilogr.* 2015;106:545–9.
3. Li J, Florian J, Campbell E, Schrieber SJ, Bai JP, Weaver JL, et al. Advancing Biosimilar Development Using Pharmacodynamic Biomarkers in Clinical Pharmacology Studies. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107:40–2.
4. Carretero G, Puig L. The use of Biosimilar Drugs in Psoriasis: A Position Paper. *Actas Dermosifilogr.* 2015;106:249–51.
5. Zhou X, Chen Z, Bi X. An Update Review of Biosimilars of Adalimumab in Psoriasis - Bioequivalence and Interchangeability. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:2987–98.
6. Loft N, Egeberg A, Rasmussen MK, Bryld LE, Nissen CV, Dam TN, et al. Outcomes Following a Mandatory Nonmedical Switch From Adalimumab Originator to Adalimumab Biosimilars in Patients With Psoriasis. *JAMA Dermatol.* 2021;157:676–83.
7. Gisondi P, Bianchi L, Calzavara-Pinton P, Conti A, Chiricozzi A, Fimiani M, et al. Etanercept biosimilar SB4 in the treatment of chronic plaque psoriasis: data from the Psobiosimilars registry. *Br J Dermatol.* 2019;180:409–10.
8. Barker J, Girolomoni G, Egeberg A, Goncalves J, Pieper B, Kang T. Anti-TNF biosimilars in psoriasis: from scientific evidence to real-world experience. *J Dermatolog Treat.* 2020;31:794–800.
9. Ruiz-Villaverde R, Galan-Gutierrez M. Biosimilars in psoriasis: what should your positioning be? *Expert Opin Biol Ther.* 2021;21:81–6.
10. Puig L, Lopez-Ferrer A. Biosimilars for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19:993–1000.

11. García-Beloso N, Altabás-González I, Samartín-Ucha M, Gayoso-Rey M, De Castro-Parga ML, Salgado-Barreira Á, et al. Switching between reference adalimumab and biosimilars in chronic immune-mediated inflammatory diseases: A systematic literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:1529–50.
12. Fitzgerald T, Melsheimer R, Lafeuille MH, Lefebvre P, Morrison L, Woodruff K, et al. Switching and Discontinuation Patterns Among Patients Stable on Originator Infliximab Who Switched to an Infliximab Biosimilar or Remained on Originator Infliximab. *Biologics*. 2021;15:1–15.
13. Griffiths CEM, Thaçi D, Gerdes S, Arenberger P, Pulka G, Kingo K, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2017;176:928–38.
14. Blauvelt A, Lacour JP, Fowler JF Jr, Weinberg JM, Gospodinov D, Schuck E, et al. Phase III randomized study of the proposed adalimumab biosimilar GP2017 in psoriasis: impact of multiple switches. *Br J Dermatol*. 2018;179:623–31.
15. Zink A, Strangfeld A, Schneider M, Herzer P, Hierse F, Stoyanova-Scholz M, et al. Effectiveness of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis in an observational cohort study: comparison of patients according to their eligibility for major randomized clinical trials. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3399–407.
16. Iskandar IYK, Warren RB, Lunt M, Mason KJ, Evans I, McElhone K, et al. Differential Drug Survival of Second-Line Biologic Therapies in Patients with Psoriasis: Observational Cohort Study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol*. 2018;138:775–84.
17. Barker J, Baker H, Nadeem A, Gu DH, Girolomoni G. Health Economic Assessment of Optimal Biological Treatment for Moderate-to-Severe Psoriasis. *Clin Drug Investig*. 2021;41:1011–20.
18. López-Ferrer A, Vilarrasa E, Armesto S, Santos-Juanes J, Galache C, Carretero G, et al. Drug survival of adalimumab biosimilars in real-world treatment of psoriasis: A Spanish multicenter study. *Dermatol Ther*. 2022:e15831.
19. Megna M, Fornaro L, Potestio L, Luciano MA, Nocerino M, Delfino M, et al. Efficacy and Safety of Anti-TNF Biosimilars for Psoriasis in Pediatric and Geriatric Populations: A 72-Week Real-Life Study. *Psoriasis (Auckl)*. 2022;12:199–204.
20. Morita A, Nishikawa K, Yamada F, Yamanaka K, Nakajima H, Ohtsuki M. Safety, efficacy, and drug survival of the infliximab biosimilar CT-P13 in post-marketing surveillance of Japanese patients with psoriasis. *J Dermatol*. 2022;49:957–69.
21. Strand V, Goncalves J, Hickling TP, Jones HE, Marshall L, Isaacs JD. Immunogenicity of Biosimilars for Rheumatic Diseases Plaque Psoriasis, and Inflammatory Bowel Disease: A Review from Clinical Trials and Regulatory Documents. *BioDrugs*. 2020;34:27–37.
22. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1093–102.
23. Gisondi P, Bellinato F, Targher G, Idolazzi L, Girolomoni G. Biological disease-modifying antirheumatic drugs may mitigate the risk of psoriatic arthritis in patients with chronic plaque psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:68–73.
24. Acosta Felquer ML, LoGiudice L, Galimberti ML, Rosa J, Mazzuocolo L, Soriano ER. Treating the skin with biologics in patients with psoriasis decreases the incidence of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2022;81:74–9.
25. Disponible en: <https://www.seimc.org/ficheros/documentos/cientificos/otrosdeinteres/seimc-dc-2013-PosicionamientodeBiosimilaresAsebio.pdf/1521-1463>.
26. Disponible en https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf.
27. Disponible en <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/01/POSICIONAMIENTO-SER-2018.pdf>.
28. Abad Hernández MA, Andreu JL, Caracuel Ruiz MA, Belmonte Serrano MA, Díaz-González F, Moreno Muelas V. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. *Reumatol Clin*. 2015;11:269–78.
29. Disponible en https://seioc-uveitis.com/wp-content/uploads/2019/05/documento_de_posicionamiento_de_la_sociedad_espa%C3%B1ola_de_inflamacion_ocular_sobre_farmacos_biosimilares.pdf.
30. Disponible en <https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/fh/article/view/10973>.
31. Rovira J. *La Regulación del precio de los medicamentos en base al valor*. Madrid: Fundación Gaspar Casal; 2012.
32. Ministerio de Hacienda y Función Pública. Serie Gasto Farmacéutico y Sanitario: período junio-2014 a marzo-2018. Ministerio de Hacienda y Función Pública. SERIE Gasto Farmacéutico y Sanitario: período junio-2014 a marzo-2018.
33. Ruiz-Villaverde R, Velasco-Amador JP, Prados-Carmona A, Ruiz-Carrascosa JC. Switching from reference adalimumab to biosimilar Assessment of clinical outcomes in psoriasis. *Int J Dermatol*. 2022.