

CONCEPTO Y EVALUACIÓN DE ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES

Silvia Fénix Caballero

H. U. Puerto Real

Servicio Andaluz de Salud



**Curso de Evaluación y
Selección de Medicamentos**

INTRODUCCIÓN

Fármacos → = Indicación



Posicionamiento terapéutico y gestión eficiente



Consideración
como ATE



**MINIMIZACIÓN DE
COSTES**

**No sólo por seleccionar el más económico
sino por promover la competencia de
precios en los procesos de adquisición.**

¿ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES?

“Conjunto de fármacos para los que la **evidencia científica disponible** no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno u otro **en la mayoría de pacientes** con un proceso clínico determinado”.

Seleccionar indistintamente



Se basa en que **NO** existen **resultados objetivos de eficacia/seguridad** que obliguen a **decantarse por un fármaco u otro** en la decisión terapéutica

Razonable y exigible:

+ ventajoso a nivel gestión económica

Adecuada optimización
de los recursos

GUÍA “ATE”

OBJETIVO:

Evaluar la posible equivalencia en cuanto a la eficacia relativa de dos alternativas que se desean comparar para su posicionamiento terapéutico.

Aporta

Interpretación de la diferencia
Recomendación para su posicionamiento

Herramienta → aporta criterios de comparación



Decisión final
EVALUADOR

Med Clin (Barc). 2014;143(2):85-90



MEDICINA CLÍNICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Artículo especial

Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes

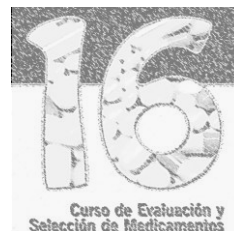
Assessment and positioning of drugs as equivalent therapeutic alternatives

Emilio Jesús Alegre del Rey^a, Silvia Fénix Caballero^{a,*}, Rocío Castaño Lara^b y Francisco Sierra García^c

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

^b Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Ceuta, Ceuta, España

^c Servicio de Farmacia, Hospital La Inmaculada (AGSNA), Huércal-Overa, Almería, España



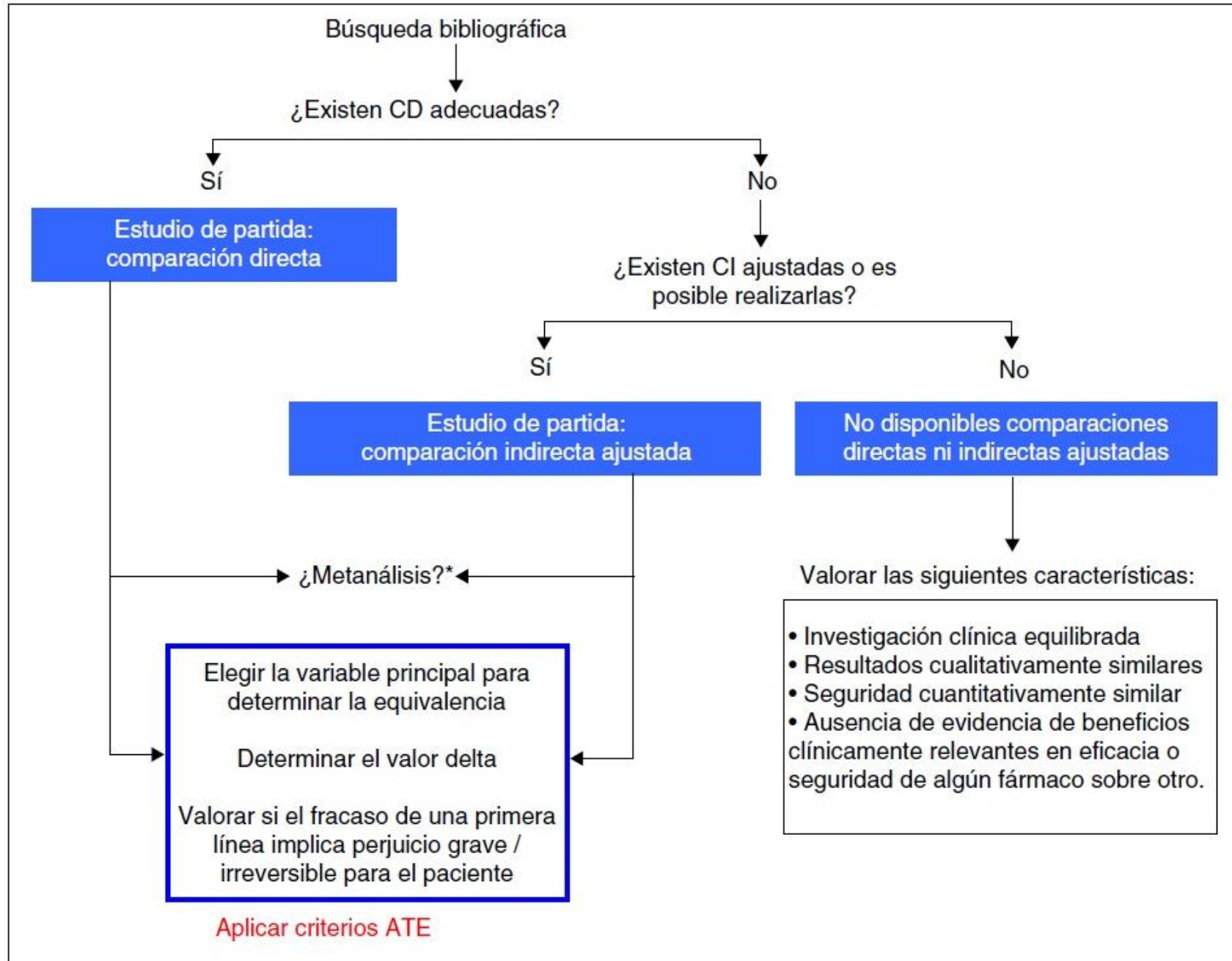


Figura 1. Algoritmo de procedimiento para el estudio de alternativas terapéuticas equivalentes.
ATE: alternativas terapéuticas equivalentes; CD: comparaciones directas; CI: comparaciones indirectas.
*Si existen varios estudios, valorar la posibilidad de realizar un metaanálisis.

DATOS DE PARTIDA

A) Mejor evidencia disponible:

Búsqueda exhaustiva en la literatura

→ **Compilación** de resultados de la búsqueda

Metanálisis → ECA comparativos

CI ajustada → ECA frente comparador común

→ Validez criterios ATE ↔

calidad de estudios de partida

Según el nivel de evidencia se preferirán:

- ECA o metanálisis de ECA (CD)
- CI ajustada de ECA frente comparador común (*Bucher*)
- Estudios de cohortes comparativos entre los fármacos

B) Elegir la variable principal para la determinación de equivalencia:

- Mayor relevancia clínica que permita comparación adecuada de los fármacos mediante la evidencia disponible.
- Preferible variable principal de los ECA



C) Determinar el valor DELTA

(máxima diferencia que se considera clínicamente irrelevante)



- Agencias evaluadoras (EMA / FDA)
- Paneles de expertos independientes.
- EC de equivalencia / no inferioridad.
- Valor de referencia utilizado para el cálculo de muestra

[EC vs. comparador activo
EC vs. placebo
- Fracción de resultado de un fármaco vs. placebo → 50% (*discutible, justificar*)

En el peor de los casos, un fármaco cuya RAR (IC95%) se mantengan en este intervalo, conservaría al menos la mitad del efecto



Variable final
gran relevancia clínica

Δ más reducido



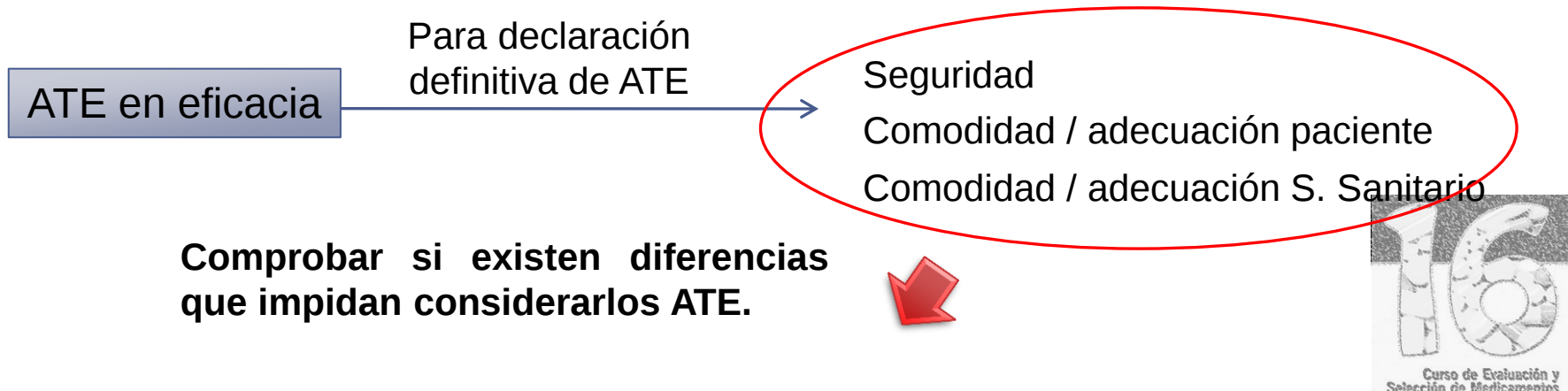
Variable intermedia
menor relevancia clínica

D) Considerar implicaciones para el paciente de un resultado peor en la variable considerada

El fallo de tratamiento inicial implica perjuicio grave/irreversible para el paciente, que no pueda ser corregido con la administración de una segunda línea de tratamiento.

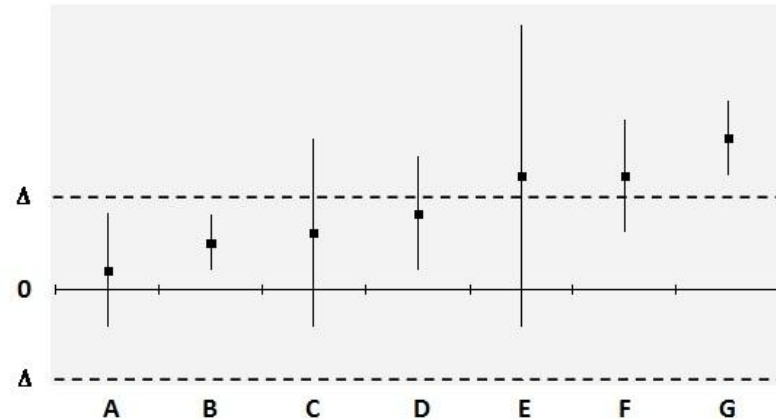
Esto condiciona los criterios de posicionamiento

Evaluar criterios de selección complementarios



CRITERIOS "ATE"

Diferentes posibilidades



Atraviesa el valor neutro

0 para RAR
1 para RR y HR



**NO DIFERENCIA
ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA**

IC95% y $\pm \Delta$

IC95% incluido en $\pm \Delta$
Sobrepasa parcialmente
Totalmente fuera

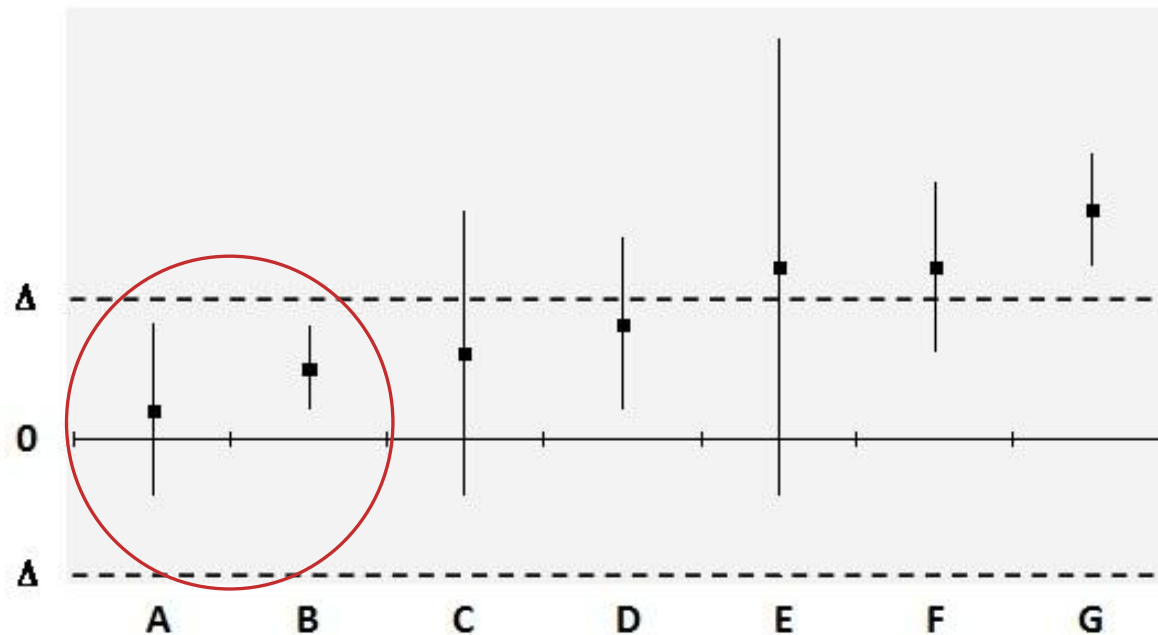


**EQUIVALENCIA
CLÍNICA**

Medida del riesgo (RAR,
RR...)

Dentro o fuera del intervalo $\pm \Delta$

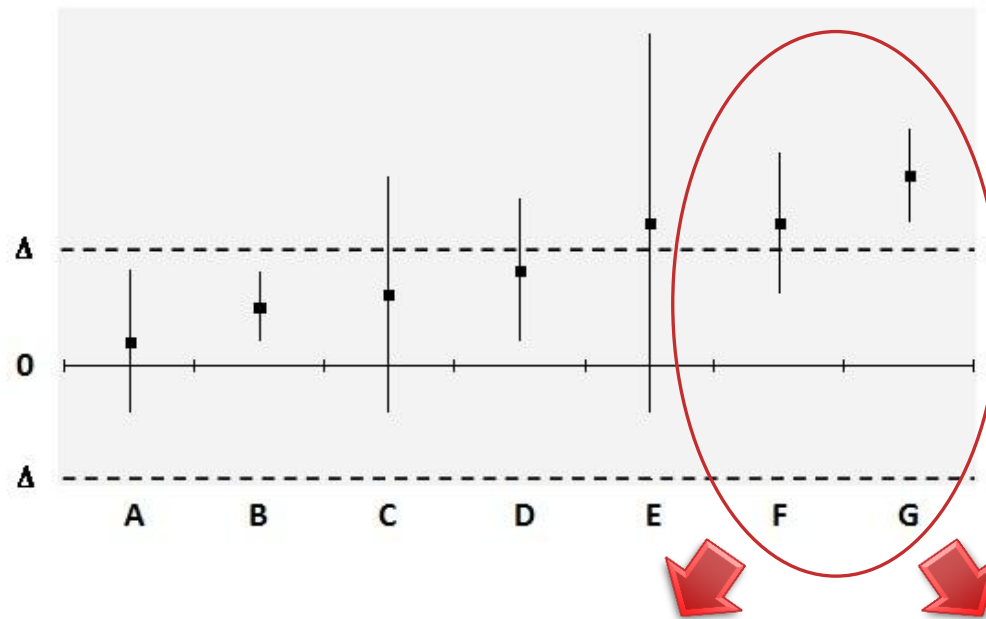
Perjuicio grave/irreversible ¿?



**Equivalente
estadística y
clínicamente**

Equivalencia clínica
Diferencia estadística
(se considera irrelevante)

ATE

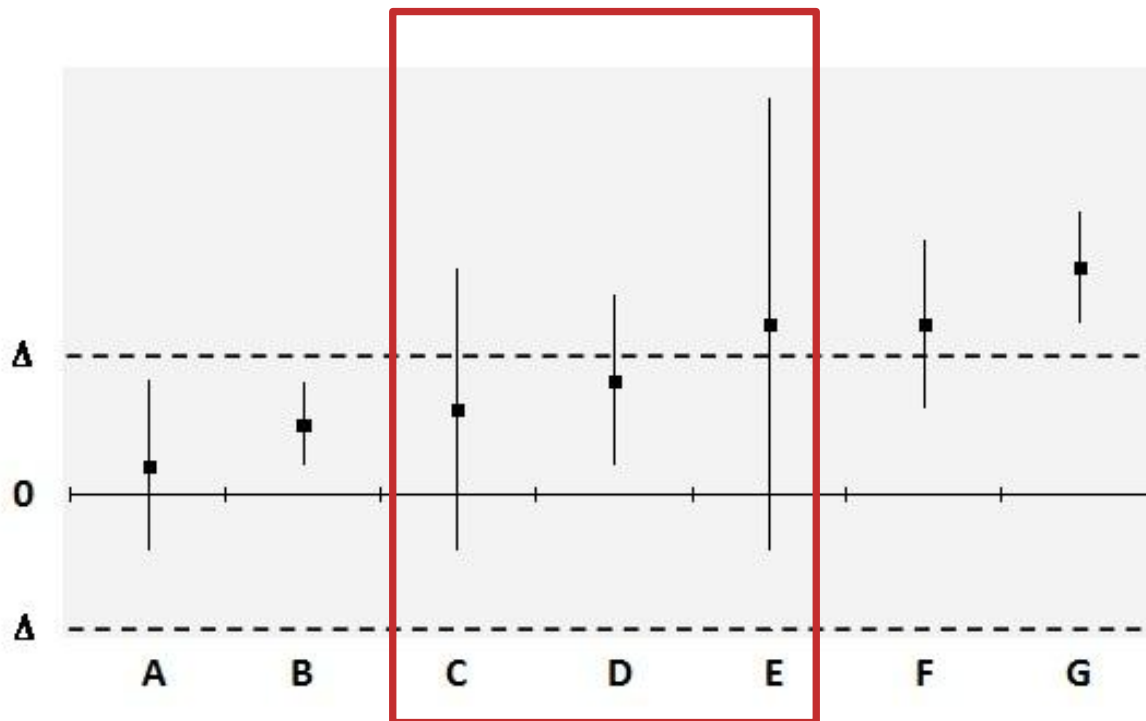


**Diferencia probablemente
relevante**

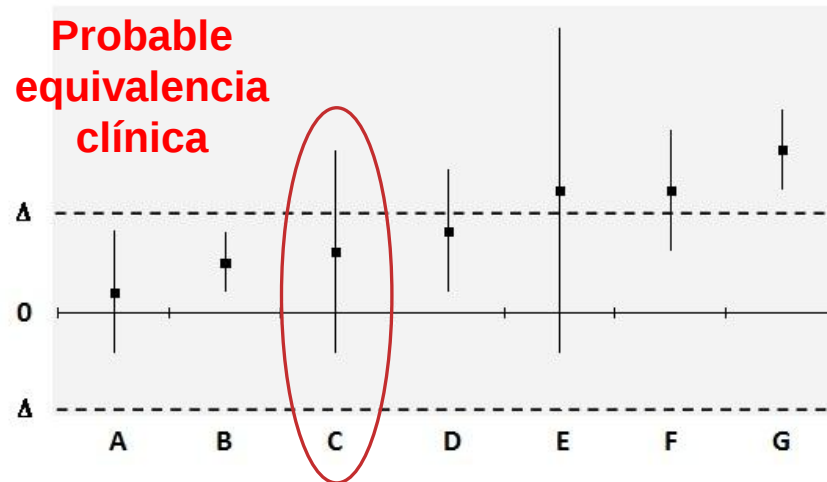
Diferencia estadística
>50% fuera del $\pm\Delta$

Diferencia relevante
Diferencia estadística
y clínicamente
relevante

No ATE



Casos dudosos/no concluyentes



Fracaso no comporta perjuicio grave / irreversible

ATE

Fracaso **SÍ** comporta perjuicio grave / irreversible

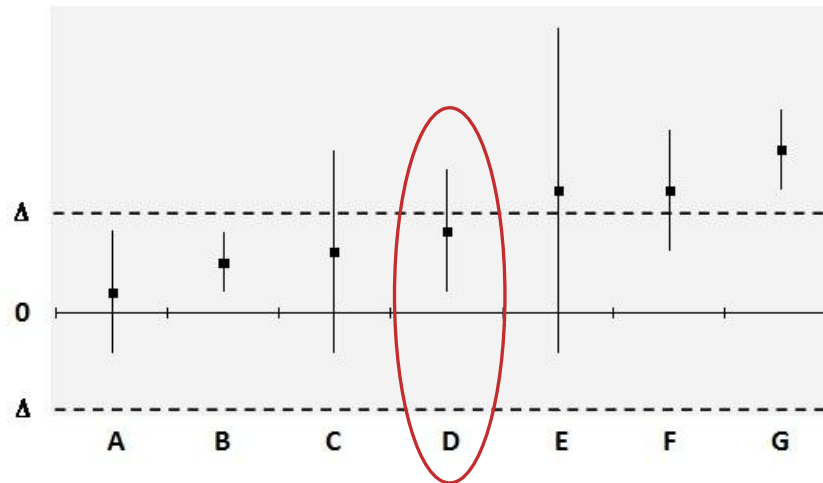
No ATE

Excepción: probabilidad reducida de resultado fuera de $\pm \Delta$
(calculadora de *Shakespeare et al* o por la regla empírica o de las tres sigmas)

ATE en mayoría de los pacientes → considerar criterios secundarios

En todo caso, esta consideración como ATE deber ser bien argumentada



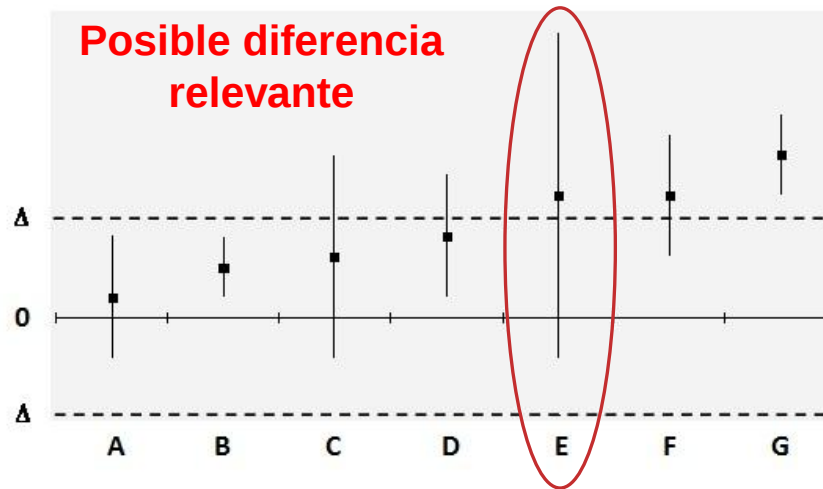


**Diferencia probablemente
irrelevante**

**Diferencia estadística
>50% dentro del $\pm \Delta$**

✓ El IC95% es suficientemente estrecho, siempre inferior al intervalo de equivalencia.

✓ Consideramos que son **ATE** siempre que el fracaso no suponga perjuicio grave/irreversible.



Fracaso **SÍ** comporta perjuicio grave / irreversible

No ATE

Fracaso no comporta perjuicio grave / irreversible



- Observar resultados de los fármacos frente a los comparadores comunes

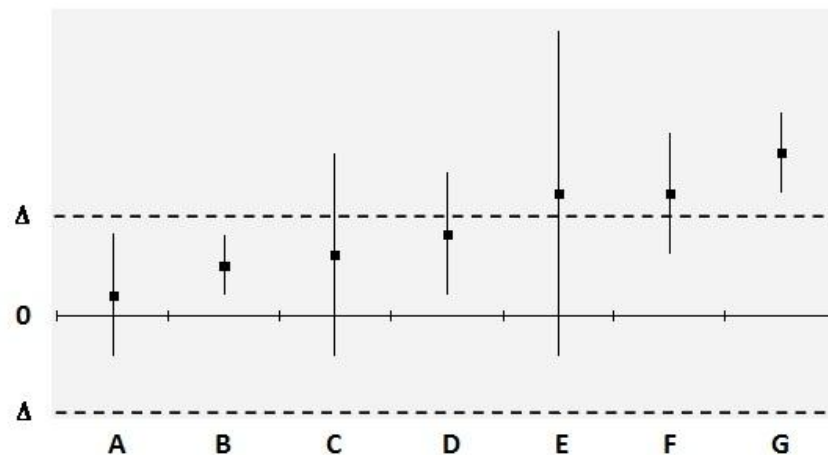
Resultado similar

ATE

Resultado diferente

No ATE

INTERPRETACIÓN DE LA DIFERENCIA



Interpretación (diferencia con significación estadística + relevancia clínica)	NO supone perjuicio grave/irreversible	SÍ supone perjuicio grave/irreversible
A. EQUIVALENTE (estadística y clínicamente)	ATE	ATE
B. CLÍNICAMENTE EQUIVALENTE (diferencia irrelevante)	ATE	ATE
C. PROBABLE EQUIVALENCIA CLÍNICA	ATE	no ATE*
D. DIFERENCIA PROBABLEMENTE IRRELEVANTE	ATE	no ATE
E. POSIBLE DIFERENCIA RELEVANTE	ATE*	no ATE
F. DIFERENCIA PROBABLEMENTE RELEVANTE	no ATE	no ATE
G. DIFERENCIA RELEVANTE	no ATE	no ATE



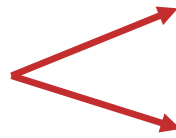
EJEMPLO

GUSELKUMAB EN PSORIASIS EN PLACAS

Comparar la eficacia de **GUS** frente a **ADA, APR, ETN, INF, IXE, SEC y UST** en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave.

**Comprobar si estos ocho fármacos pueden ser considerados ATE
en esta indicación**

Ensayos clínicos de GUS



ADA

UST

CI y NMA publicados

- IXE vs SEC
- ADA, ETN, INF, UST
- ADA, ETN, INF, UST, SEC, IXE, MTX
- ADA, ETN, INF, UST, SEC
- ADA, ETN, INF, UST, ALE, MTX
- ADA, ETN, INF, UST, EFA
- ADA, ETN, INF, UST, ALE
- ADA, EFA, INF, UST



**No incluyen a
GUS**

**Variable principal para
determinación de la equivalencia**



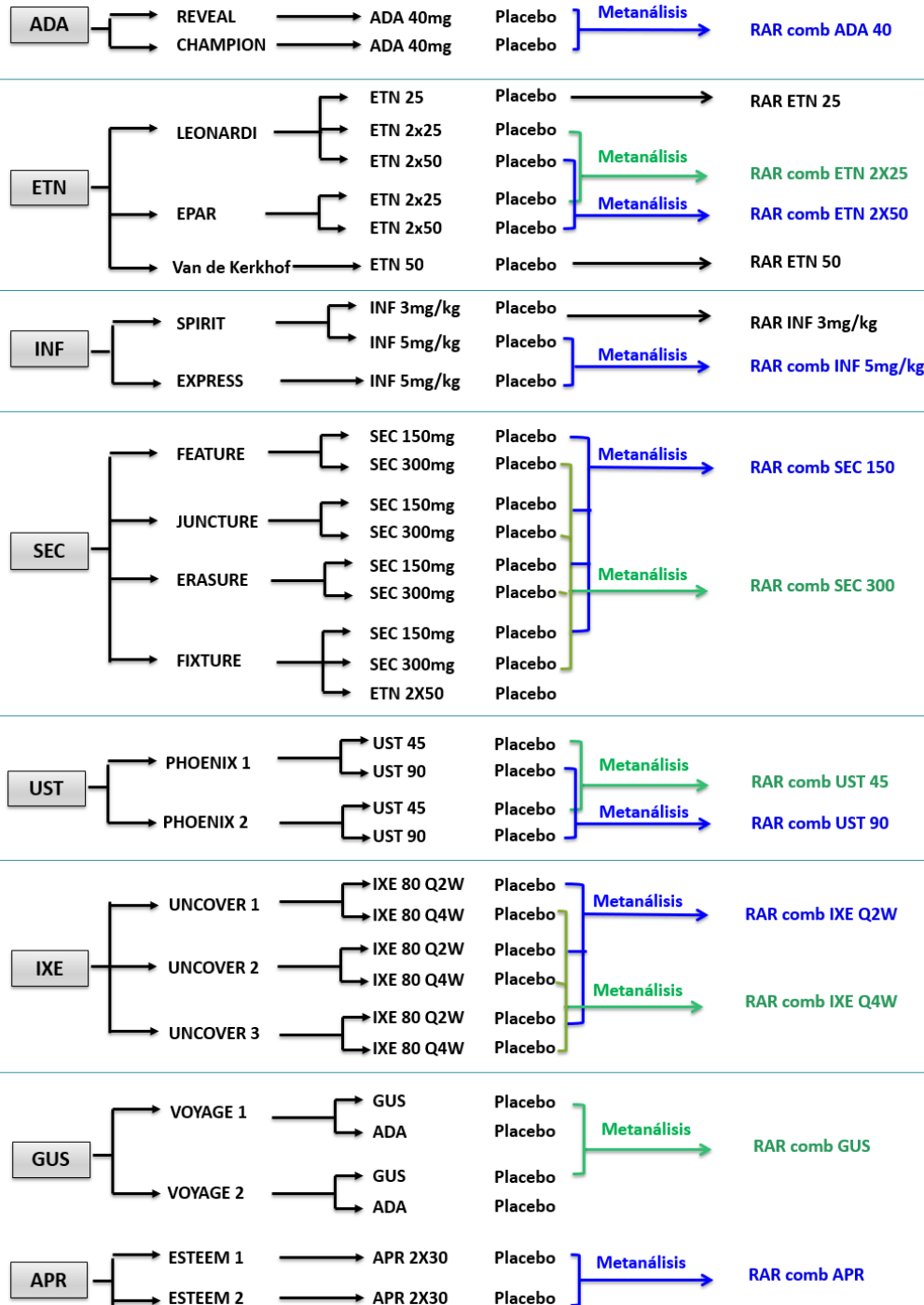
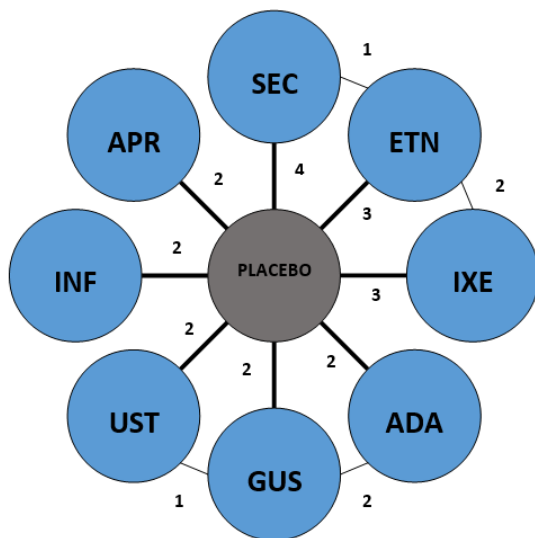
PASI75 (12s)

PASI: “Psoriasis Area and Severity Index” (índice de gravedad y área de la psoriasis)
PASI75: mejoría ≥ 75 % del PASI basal

Variable principal en estudios de psoriasis

BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS

- Aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo
- Psoriasis moderada-severa, PASI ≥ 10 , IGA ≥ 3 y con al menos 10% de superficie corporal afectada
- No tto previo con terapia biológica
- Duración mínima del estudio 12 semanas
- Medida de PASI75 a las 12 semanas o próx
- Enfermedad no controlada con ttos tópicos, fototerapia o terapias sistémicas previas



SELECCIÓN DEL DELTA

Estudio		Intervención	Delta
UNCOVER-2 y UNCOVER-3	No inferioridad/superioridad	IXE vs. ETN	12%
ACCEPT	Cálculo de tamaño muestra	UST vs. ETN	14%
SCULPTURE	No inferioridad	SEC a demanda vs. intervalo posológico fijo	15%
FIXTURE	No inferioridad	SEC vs. ETN	10%
Calvet et al.	Documento de consenso para comparación de biológicos	en PASI 75 un valor delta apropiado debería estar comprendido entre el 5 y el 15%.	

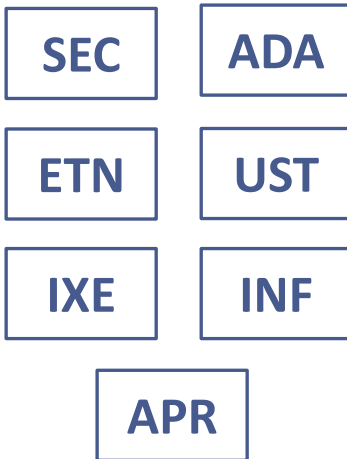
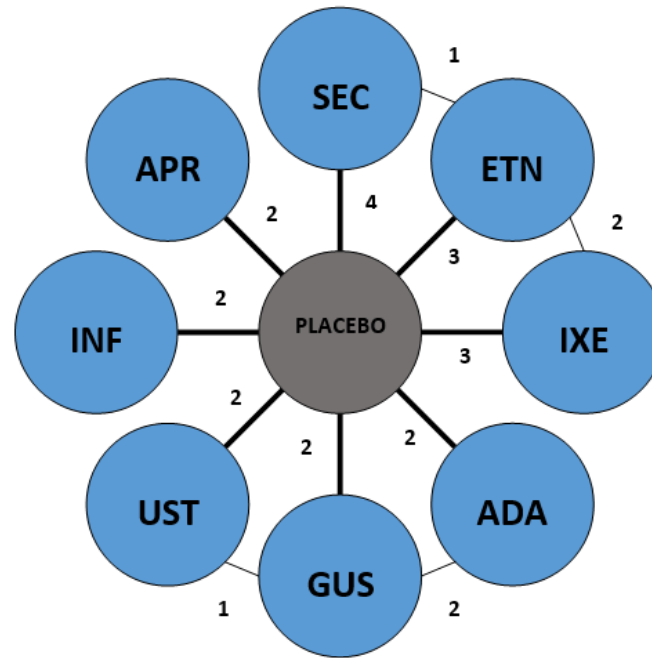


$\Delta = 14\%$

podría ser adecuado para establecer diferencias clínicamente relevantes entre las alternativas disponibles.

Fracaso al tratamiento no implica un perjuicio grave o irreversible para el paciente por existir segundas líneas eficaces.

COMPARACIÓN INDIRECTA



Se evaluó
PASI75
CI por el método Bucher

GUS

Se analizaron los
resultados gráficamente

→ RAR y sus IC95% dentro de $\pm \Delta \rightarrow 15\%$

RESULTADOS

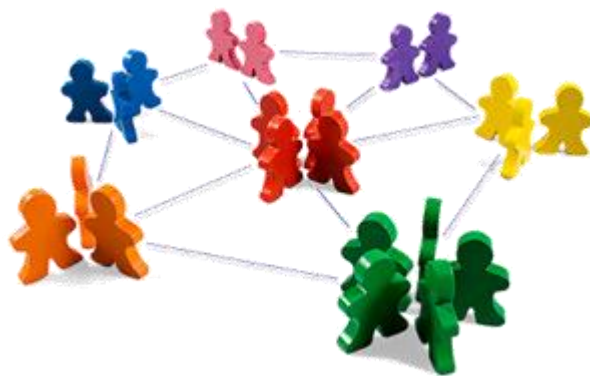
Comparación indirecta

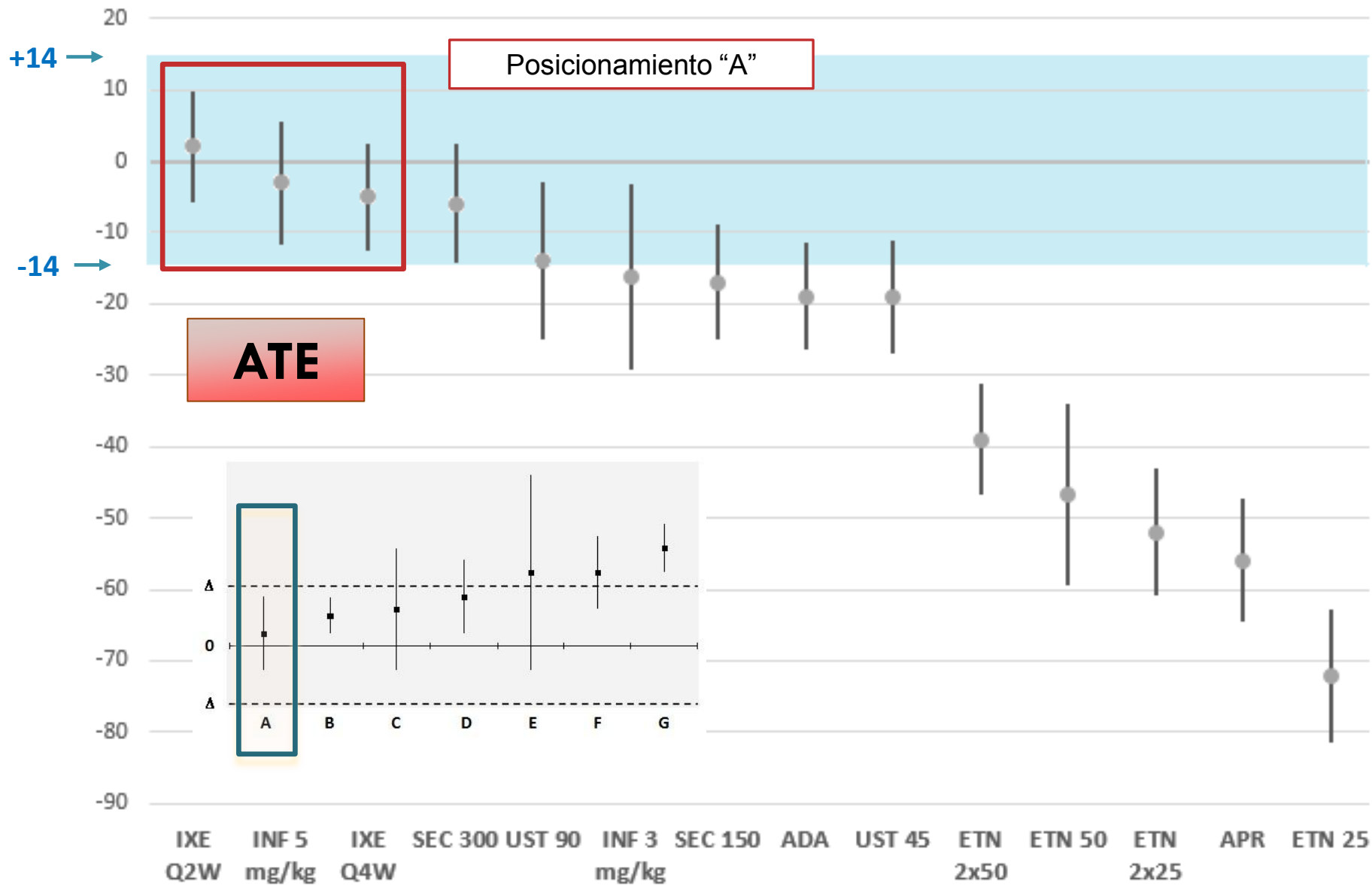
COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA FRENTE A GUSELKUMAB

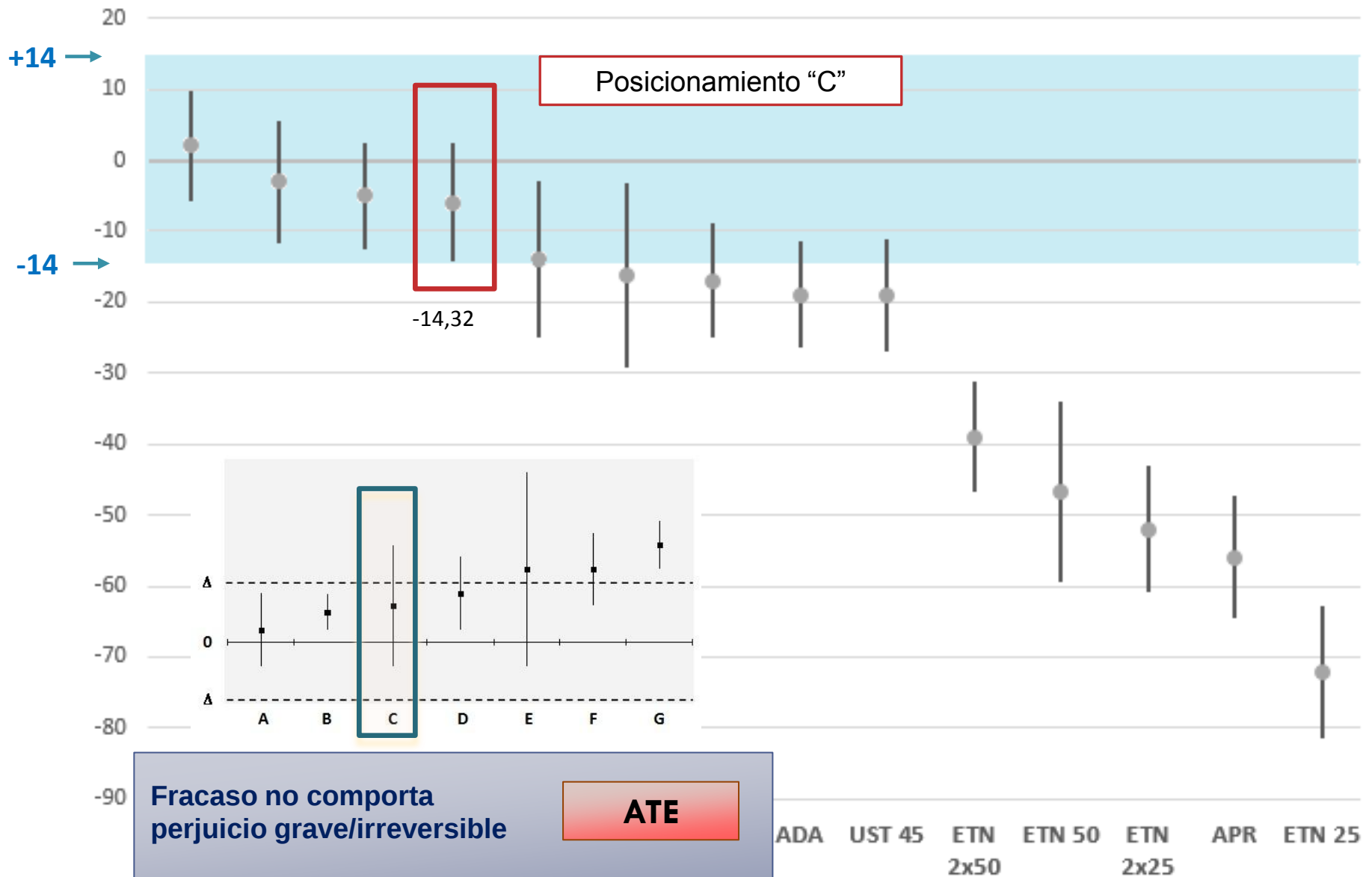
Variable	ADA	ETN 25	ETN 2x25	ETN 2x50	ETN 50	INF 3 mg/kg	INF 5 mg/kg
PASI 75	-19% (-26,43 a -11,57)	-72% (-81,32 a -62,68)	-52% (-60,90 a -43,09)	-39% (-46,83 a -31,17)	-46,7% (-59,40 a -33,99)	-16,2% (-29,19 a -3,20)	-3% (-11,60 a 5,60)
Variable	APR	SEC 150	SEC 300	UST 45	UST 90	IXE Q2W	IXE Q4W
PASI 75	-56% (-64,60 a -47,39)	-17% (-25,06 a -8,94)	-6% (-14,32 a 2,32)	-19% (-26,83 a -11,17)	-14% (-25,01 a -2,99)	2% (-5,83 a 9,83)	-5% (-12,43 a 2,43)

Los resultados con signo positivo son favorables a infliximab 3 mg/kg

En rojo, diferencias estadísticamente significativas



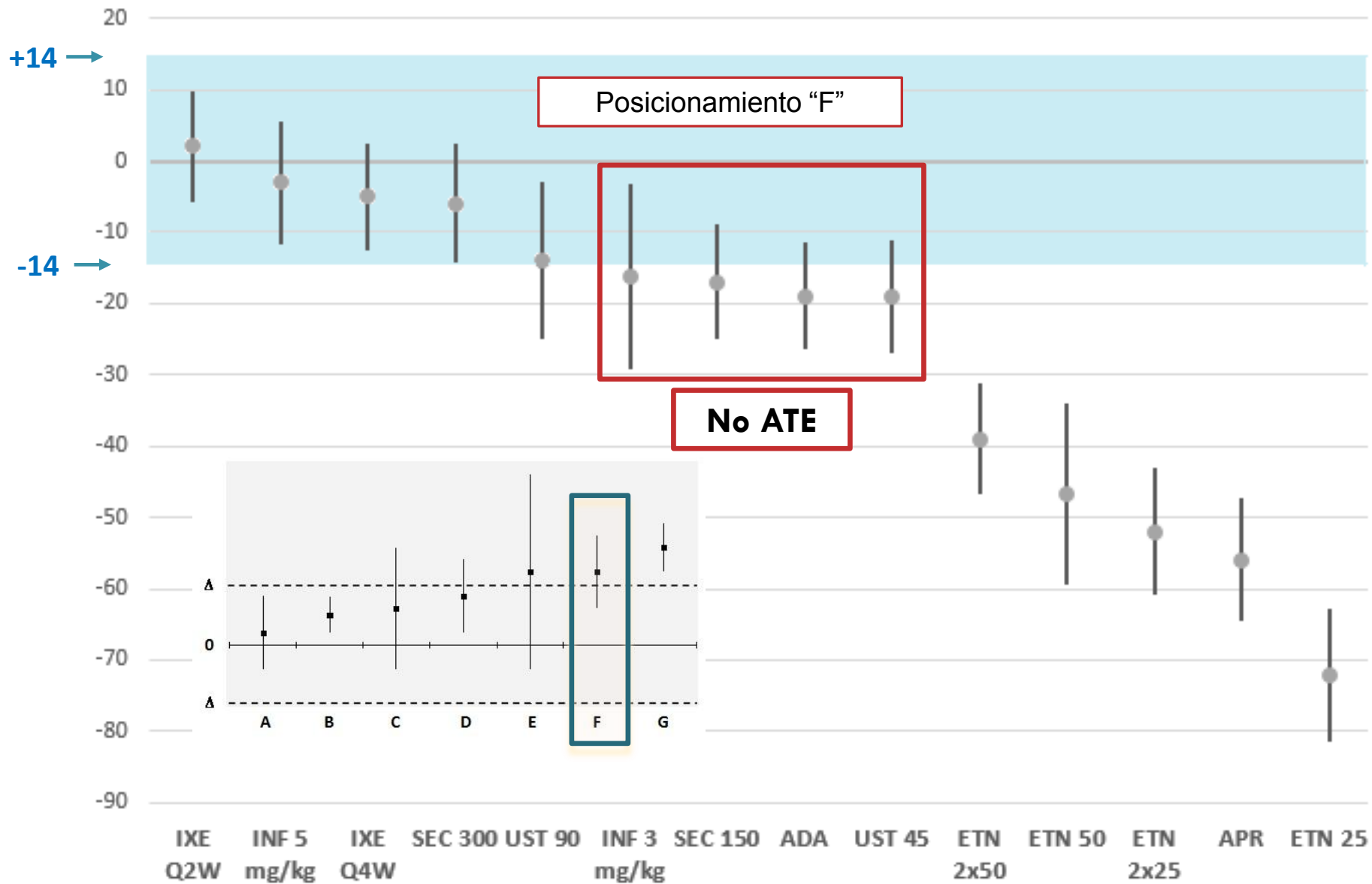


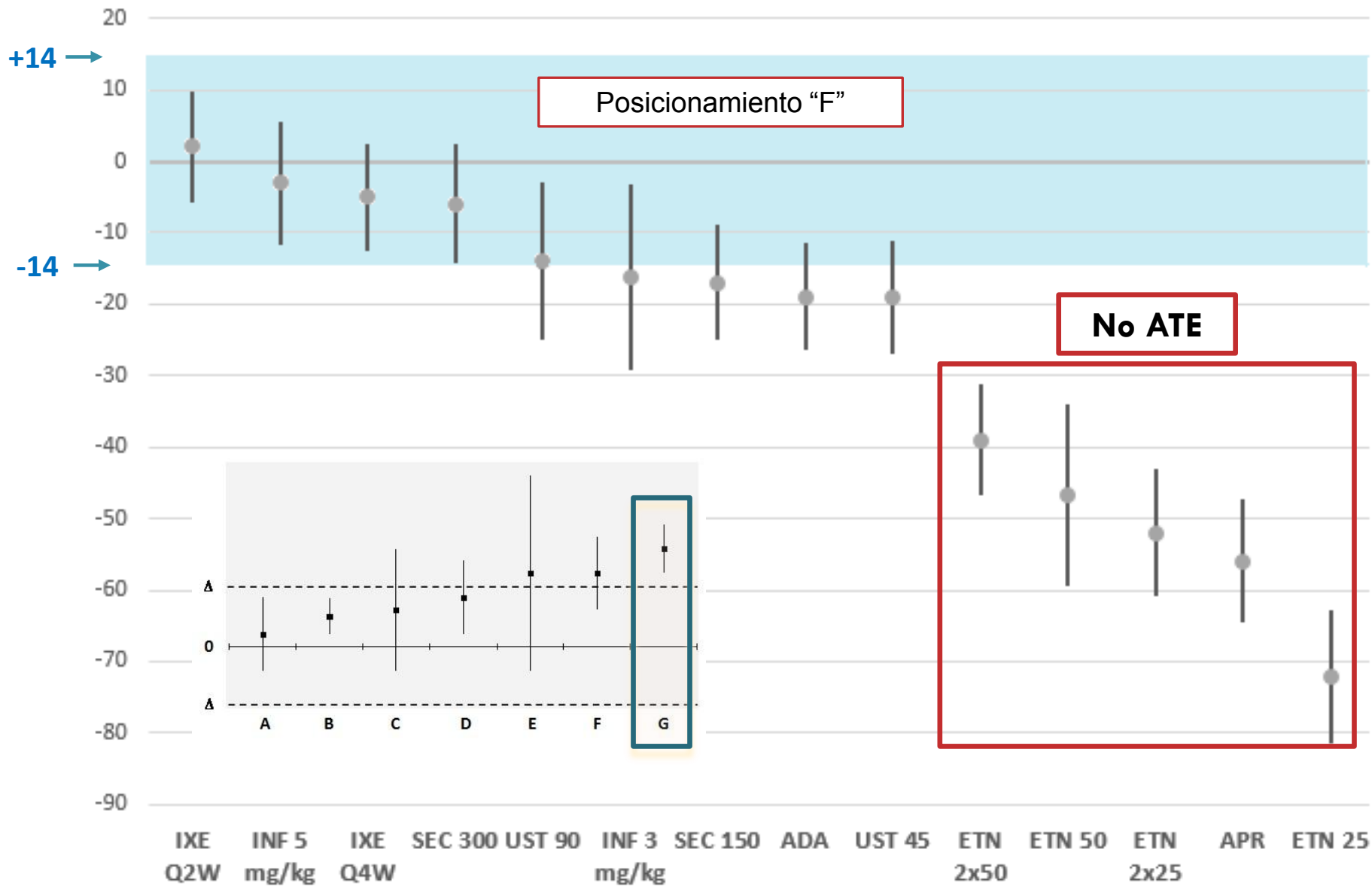


ATE

No ATE







SEGURIDAD

En general, el perfil de seguridad de GUS no difiere del resto

Decisión adoptada

GUS, IXE, SEC 300, INF 5mg/kg, UST se consideran ATE en psoriasis

Pacientes que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas.

Tratamiento de primera línea biológica. Asimismo, se puede usar como tratamiento de pacientes refractarios a cualquiera de los otros agentes biológicos aprobados en esta indicación.

Por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

GUÍA DE CRITERIOS “ATE”



VARIABLE



Mayor relevancia
clínica



DELTA

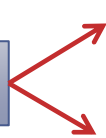


DIFERENCIAS



Estadísticas / Clínicas

Herramienta



Determinar diferencia

Ayudar al posicionamiento



EVALUADOR

