

CONCEPTO Y EVALUACIÓN DE ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES

Silvia Fénix Caballero

Servicio Andaluz de Salud

XIV Curso Evaluación
y Selección de
Medicamentos


Son Espases
hospital universitari


HOSPITALES UNIVERSITARIOS
Virgen del Rocío

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?

EQUIVALENTE
FARMACÉUTICO

EQUIVALENTE

≠

MEDICAMENTOS
INTERCAMBIABLES
(PIT)

ALTERNATIVA
TERAPÉUTICA
EQUIVALENTE

¿ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES?

Equivalentes farmacéuticos (genéricos):

Contienen cantidades idénticas del mismo PA, en la misma forma farmacéutica y cumplen con estándares de calidad idénticos o comparables.

Equivalentes:

Medicamentos que han demostrado misma eficacia (en un ensayo de equivalencia).

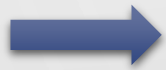
Medicamentos intercambiables:

Aquel fármaco que difiere en su composición o entidad química del original, pero que se considera con actividad farmacológica y terapéutica similar.

¿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 los pacientes** que presentan un proceso clínico determinado”.

Se podrían seleccionar indistintamente en dichos pacientes (posibles excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos).



Se basa en que, en la mayoría de los pacientes, **no** existen **resultados objetivos de eficacia/seguridad** que obliguen a **decantarse por un fármaco o por otro** en la decisión terapéutica. Por tanto, es razonable y exigible utilizar el más ventajoso a nivel de gestión económica.

Adecuada optimización de los recursos

- *Guía de Hospitales de Andalucía, disponible en www.safh.org.*
- *Rodríguez Artalejo F. Los costes de la asistencia sanitaria y el consumo de medicamentos. En: Rey Calero J Fundamentos de Epidemiología Clínica, Madrid 1995 Ed. Mc.Graw-Gill*
- *Alegre-del Rey EJ, Fenix-Caballero S, Castaño Lara R, Sierra-Garcia F. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes. Med Clin (Barc)2014, online.*

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 una **interpretación de la diferencia** y una **recomendación** para su **posicionamiento** en cuanto a la **eficacia**.

Es una **herramienta** que aporta unos criterios de comparación:
la decisión final será del evaluador.

G Model
MEDCLI-2838; No. of Pages 6

ARTICLE IN PRESS

Med Clin (Barc). 2014;xx(x):xxx-xxx

 **MEDICINA CLINICA** 

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 (ACSNA), Huércal-Overa, Almería, España

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

→ La validez de estos criterios está directamente relacionada con la calidad de los estudios de partida.

Según el nivel de evidencia se preferirán:

- ECA o metanálisis de ECA que comparen directamente los dos fármacos.
- CI ajustada de ECA frente comparador común (*Bucher*)
- Estudios de cohortes comparativos entre los fármacos

DATOS DE PARTIDA

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
- Resultados de eficacia: **RAR** -RR, HR- **IC95%**

Variable binaria
(evento / no evento)

RAR, RR, HR

IC95%

Variable continua

Diferencia de medias / medianas

IC95%, desviación estándar

C) Determinar el valor DELTA

(máxima diferencia que se considera clínicamente irrelevante)

Por orden de preferencia:

- Valor delta establecido por agencias evaluadoras (EMA / FDA).
- Propuesto por paneles de expertos, preferiblemente independientes.
- Utilizado en EC de equivalencia / no inferioridad.
- Valor de referencia utilizado para el cálculo de muestra:
 - Utilizado en EC con comparador activo.
 - Utilizado para el cálculo de muestra utilizado en EC frente a placebo.
- Fracción de resultado de un fármaco frente a placebo → se ha empleado como magnitud orientativa el 50% (discutible, justificar)

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

Tipo de variable: variable final de **gran relevancia clínica** el valor delta debe ser **más reducido** que si es variable intermedia o de 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

E) Evaluar criterios de selección complementarios

ATE en eficacia

Para declaración definitiva de ATE

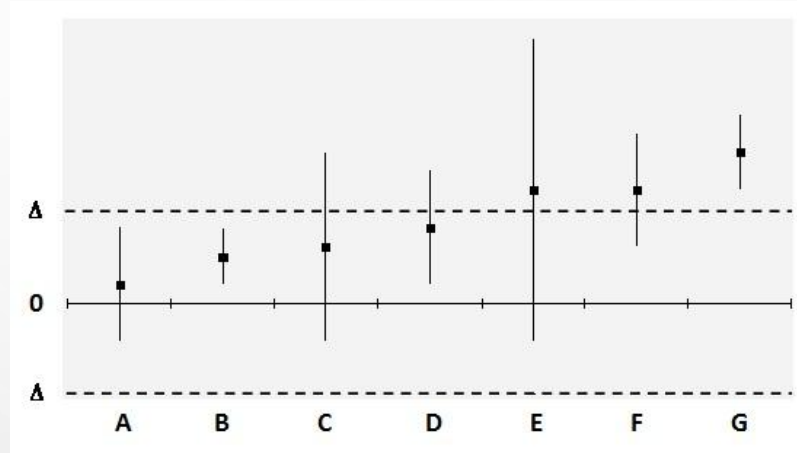
Seguridad
Comodidad / adecuación paciente
Comodidad / adecuación S. Sanitario

Comprobar si existen diferencias que impidan considerarlos ATE.



CRITERIOS "ATE"

Diferentes posibilidades



Diferencia estadísticamente significativa

Atraviesa el valor neutro

0 para RAR
1 para RR y HR



NO DIFERENCIA ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVA

Medida del riesgo (RAR, RR, HR, diferencia de medias)

Dentro o fuera del intervalo $\pm \Delta$

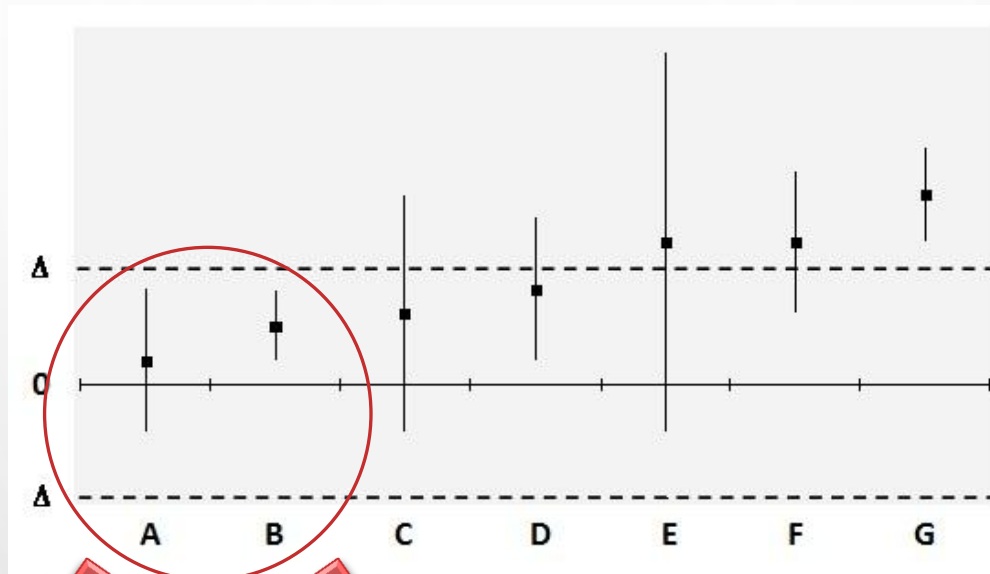
IC95% y $\pm \Delta$

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



EQUIVALENCIA CLÍNICA

CRITERIOS "ATE"



**Equivalente
estadística y
clínicamente**

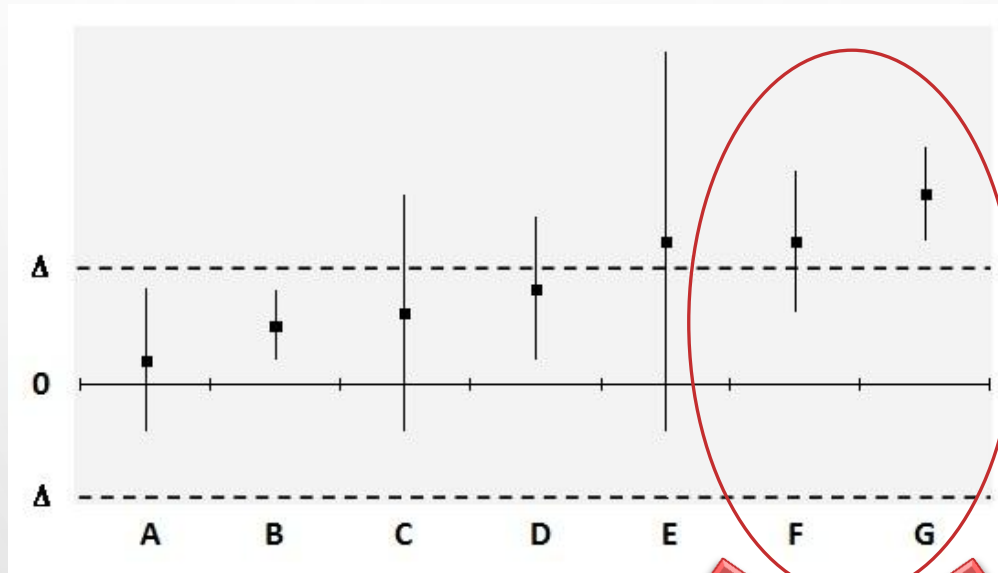
**Equivalencia clínica
Diferencia estadística
(se considera irrelevante)**

ATE

Argimón JM. El intervalo de confianza: algo más que un valor de significación estadística. *Med Clin (Barc)* 2002;118(10):382-4.

Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia Terapéutica: Concepto y niveles de evidencia. *Med Clin (Barc)* 2007;129(19):736-45.

CRITERIOS "ATE"



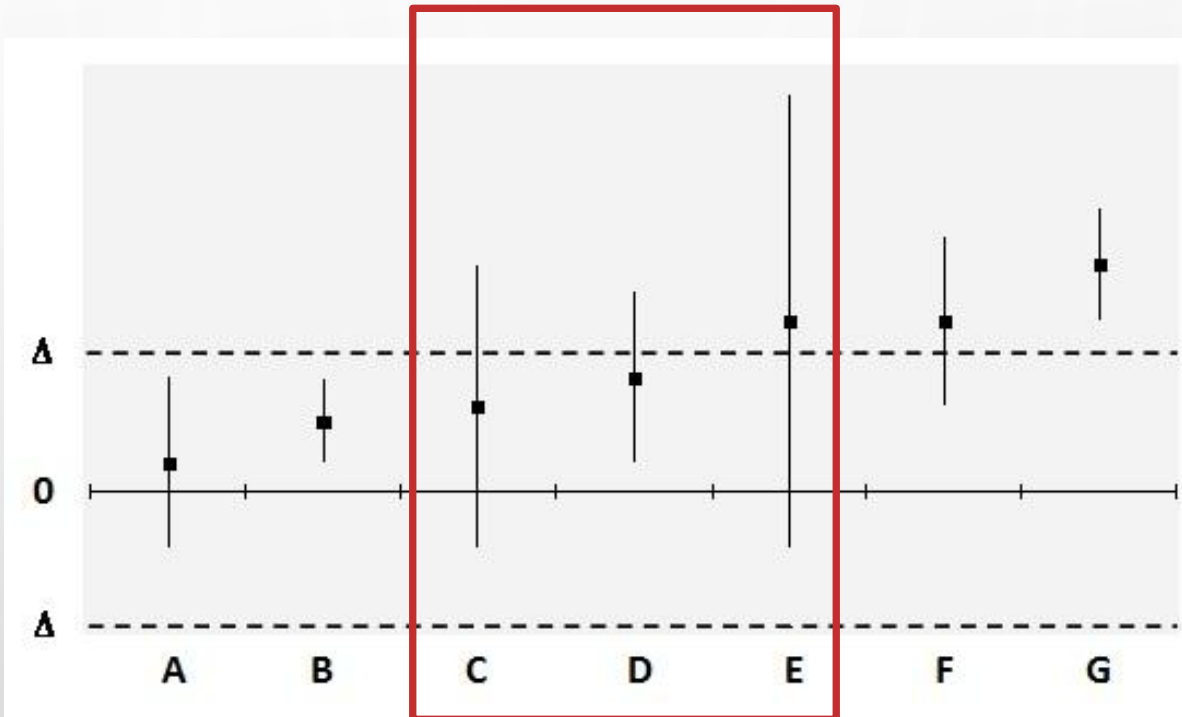
Diferencia probablemente relevante

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

Diferencia relevante
Diferencia estadística
y clínicamente relevante

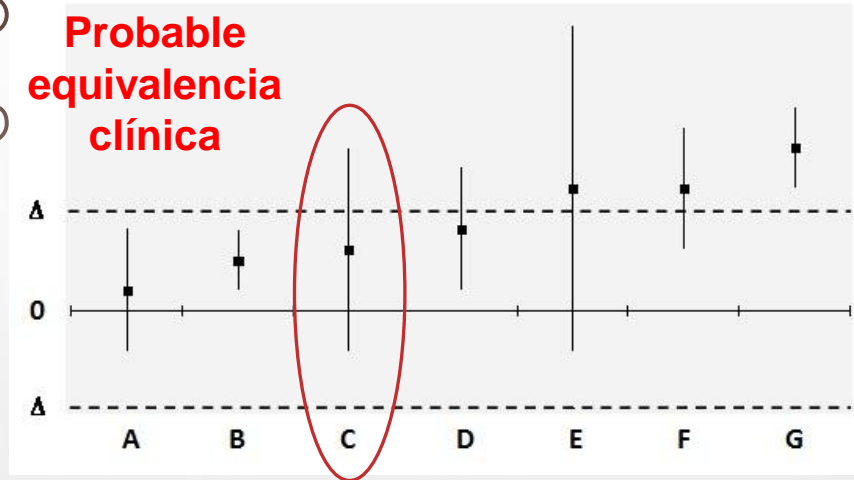
No ATE

CRITERIOS "ATE"



Casos dudosos/no concluyentes

CRITERIOS "ATE"



El IC95% sobrepasa el margen de equivalencia

No hay seguridad de que exista diferencia (pues es estadísticamente no significativa)

Probabilidad de diferencia clínicamente relevante es < 50% (la mayor parte del IC está en el rango de equivalencia)

Fracaso no comporta perjuicio grave / irreversible

ATE

Fracaso **SÍ** comporta perjuicio grave / irreversible

No ATE

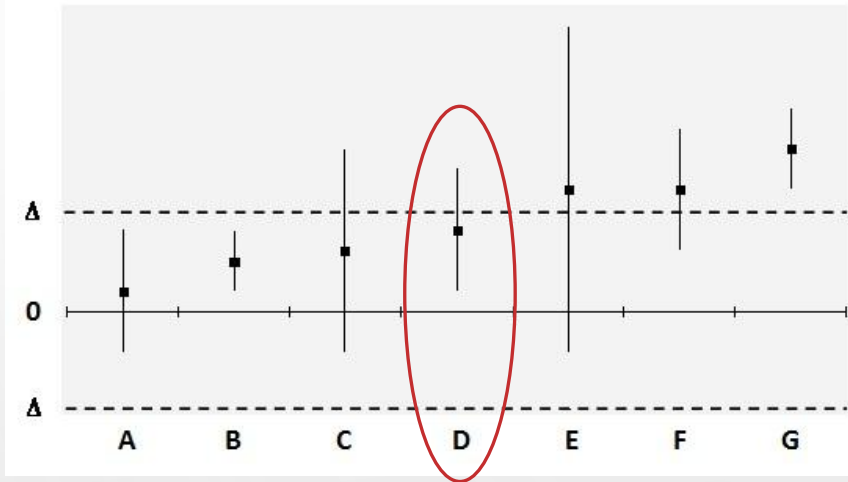


Excepción: probabilidad reducida de resultado fuera de $\pm \Delta$
(calculadora de *Shakespeare et al* o por la regla empírica o de las tres sigmas)

ATE en mayoría de los pacientes → considerar criterios secundarios

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

CRITERIOS "ATE"



Existe diferencia estadísticamente significativa

Mayor parte del IC95% dentro del intervalo $\pm \Delta$

Diferencia probablemente irrelevante

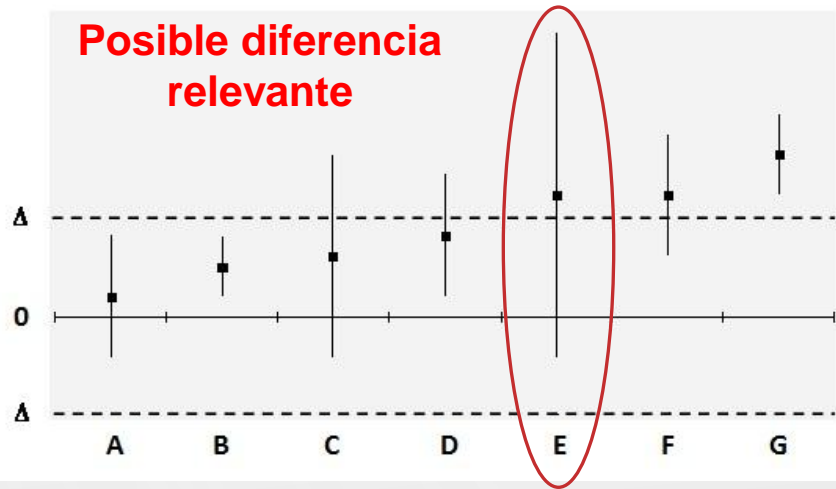
Diferencia estadística >50% fuera del $\pm \Delta$

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

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

CRITERIOS "ATE"

Posible diferencia relevante



Medida del riesgo fuera del intervalo $\pm \Delta$

IC95% mayoritariamente fuera del margen de equivalencia

Diferencia estadísticamente no significativa

Fracaso **SÍ** comporta perjuicio grave / irreversible

No ATE

Fracaso no comporta perjuicio grave / irreversible



• Obtener evidencia de mayor precisión

• Observar resultados de los fármacos frente a los comparadores comunes

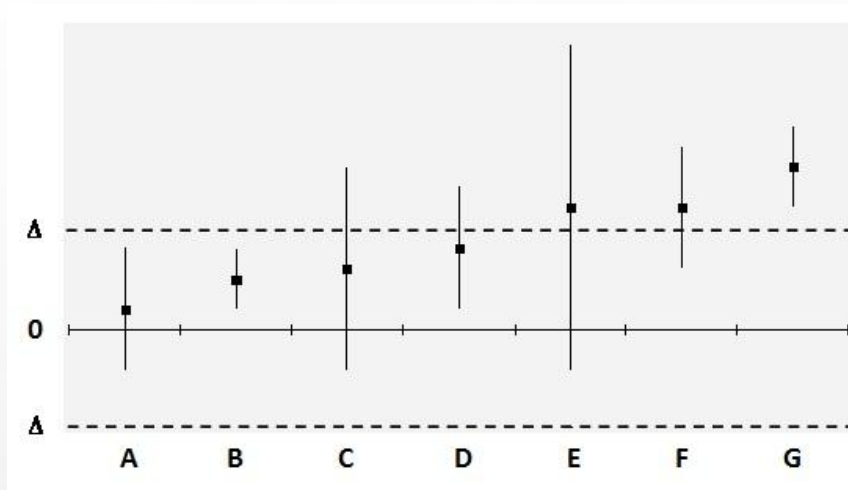
Mismo resultado
(ambos mejores o sin diferencias significativas)

ATE

Si uno resulta significativamente mejor que el estándar de tratamiento

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

Journal of
Clinical Pharmacy and Therapeutics



Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2012, 37, 301–307

doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x

Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis

M. Gallego-Galisteo* PharmaD, A. Villa-Rubio† PharmaD, E. Alegre-del Rey‡ PharmaD, E. Márquez-Fernández* PharmaD,
J. J. Ramos-Báez* PharmaD

**Pharmacy Department, Hospital SAS La Línea and Hospital Punta Europa, †Pharmacy Department, Hospital SAS La Línea and ‡Pharmacy Department, Hospital U. Puerto Real, Cádiz, Spain*

Received 25 March 2011, Accepted 04 July 2011

Keywords: biological drug, efficacy, indirect comparison, rheumatoid arthritis

ANÁLISIS DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS COMO POSIBLES ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES EN ARTRITIS REUMATOIDE

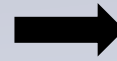
OBJETIVO

Comparar la eficacia de CER frente a ADA, ETN, INF, ABA, TOC y GOL en pacientes con artritis reumatoide refractaria a FAME.

Comprobar si estos siete fármacos pueden ser considerados alternativas terapéuticas equivalentes en esta indicación.

MÉTODOS

**Variable principal para
determinación de la equivalencia**



ACR50

ACR: (American College of Rheumatology) índice que valora el grado de mejora de las articulaciones: ACR20, ACR50, ACR70.

ACR50 mayor relevancia clínica que ACR20, y ACR70 es alcanzada por pocos pacientes.

BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS

Se realizó una búsqueda de ECA que compararan los distintos fármacos indicados en AR.

Dada la falta de CD, se seleccionaron estudios independientes de cada fármaco para realizar CI.

CI ajustada

**Estudios pivotaes
Aleatorizados, doble-ciego
Controlado con placebo**

**AR moderada-severa
No tto previo con terapia biológica
Evaluación eficacia a 24 semanas o próxima**

Primer paso: calcular la RAR de cada fármaco frente a placebo individualmente

Study brief description	Intervention group + methotrexate (Mtx)	Control group + methotrexate (Mtx)
ADA Armada 2003 Phase III by ITT (24 week) ¹³	Adalimumab: 40 mg/2 week + Mtx: 164 mg /week ± 4.1 (N = 67)	Placebo + Mtx: 165 mg/week ± 5.0 (N = 62)
DE019 2004 Phase III by ITT (52 week) ¹⁴	Adalimumab: 40 mg/2 week + Mtx: 167 mg /week ± 4.5 (N = 207)	Placebo + Mtx: 167 mg/week ± 4.1 (N = 200)
ETN Weinblatt 1999 Phase III (24 week) ¹⁵	Etanercept: 2 × 25/week + Mtx: 125 mg /week (2) 15-19 mg/week (34) 20-25 mg/week (23) (N = 59)	Placebo + Mtx: 125 mg/week (1) 15-19 mg /week (18) 20-25 mg/week (11) (N = 30)
INF ATTRACT 1999 Phase III by ITT (30 week) ¹⁷	Infliximab: 3 mg/kg/8 week + Mtx: 150 mg /week ± 2.5 (N = 86)	Placebo + Mtx: 150 mg/week ± 2.5 (N = 88)
ABA Kremer JM 2005 Phase IIb by ITT (52 week) ²⁰	Abatacept: 10 mg/kg (week 0, 2 and 4) and continue every 4 week + Mtx: 15.0 mg/week ± 4.4 (N = 115)	Placebo + Mtx: 158 mg/week ± 4.1 (N = 119)
Kremer JM 2006 Phase III by ITT (52 week) ²¹	Abatacept: 500 mg (<60 kg) 750 mg (60-100 kg) 1000 mg (>100 kg) + Mtx: 16.1 mg /week ± 3.6 (N = 424)	Placebo + Mtx: 157 mg/week ± 3.5 (N = 214)
TOC OPTION 2008 Phase III by ITTb (24 week) ²²	Tocilizumab: 8 mg/kg/4 week + Mtx: 100-150 mg/week (N = 205)	Placebo + Mtx: 100-150 mg/week (N = 204)
GOL GOFORWARD 2009 Phase III by ITT (52 week) ²⁴	Golimumab: 50 mg/4 week + Mtx: 150-200 mg/week (N = 89) ^c	Placebo + Mtx: 150-200 mg /week (N = 133)

Metanálisis →

RAR comb ADA

RAR ETN

RAR INF

Metanálisis →

RAR comb ABA

RAR TOC

RAR GOL

CI

SELECCIÓN DEL DELTA

No existe consenso en la literatura sobre la mínima diferencia en el ACR50 que sería considerada clínicamente relevante para el tratamiento de primera línea de la AR.

En los últimos estudios pivotaes se considera una diferencia del 20% en el cálculo del tamaño de muestra.

- ✓ En ausencia de un criterio clínico consensuado
- ✓ Fracaso a un primer tratamiento biológico puede ser recuperado con una segunda línea



$\Delta = 15\%$.

podría ser aceptable como criterio clínico de no-inferioridad.

COMPARACIÓN INDIRECTA



Se evaluó

ACR50



CI por el método Bucher

CER

Se analizaron los resultados gráficamente



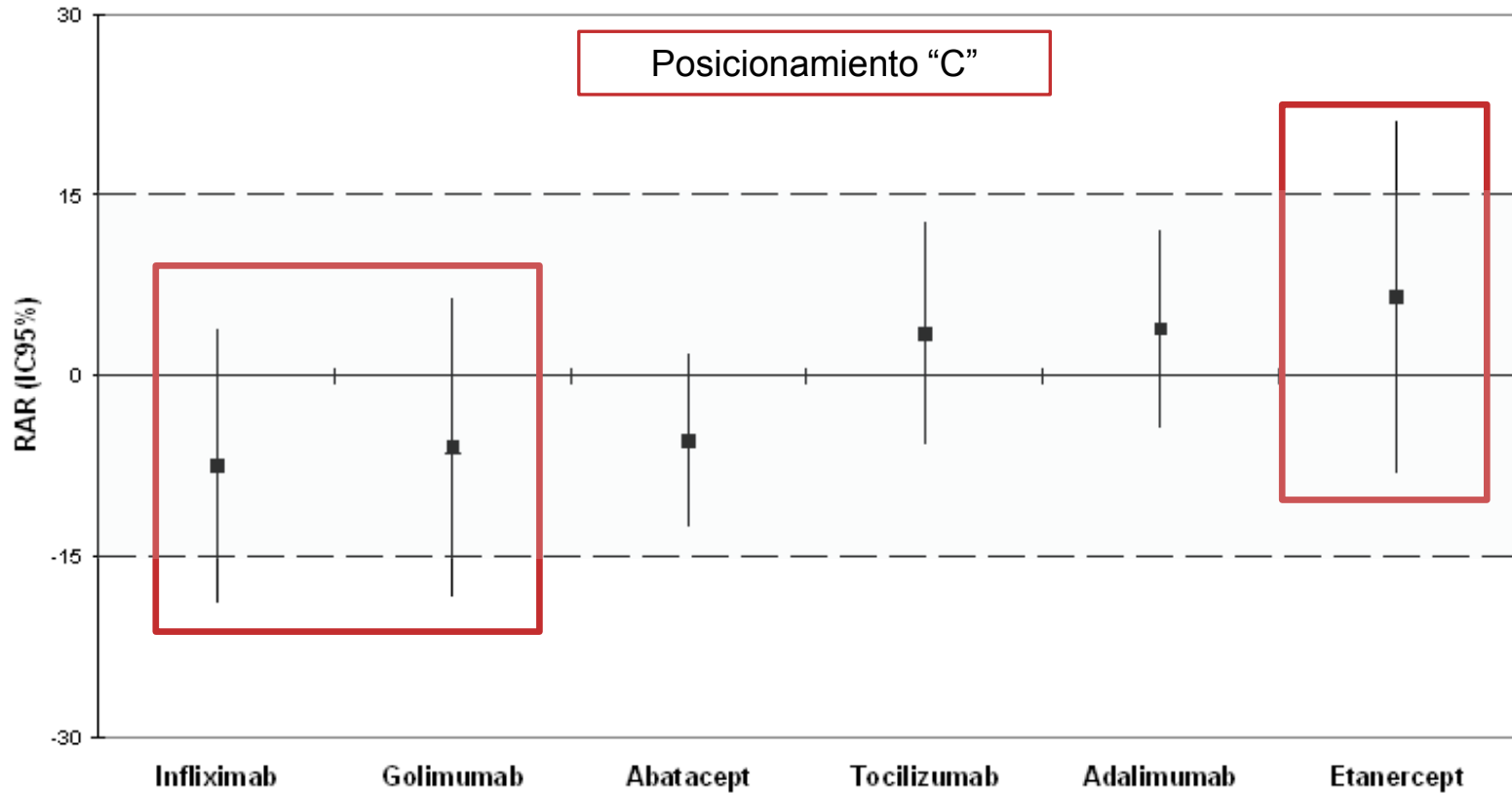
RAR y sus IC95% dentro de $\pm \Delta \rightarrow 15\%$

RESULTADOS

Comparación indirecta

Alternativas terapéuticas	Fármaco en estudio	RAR (%) ^(*)	IC 95%
ADALIMUMAB	CERTOLIZUMAB pegol	3.9	(- 4.30) a 12.1
ETANERCEPT		6.5	(- 8.11) a 21.11
INFLIXIMAB		- 7.5	(- 18.83) a 3.83
ABATACEPT		- 5.4	(- 12.62) a 1.80
TOCILIZUMAB		3.5	(- 5.68) a 12.68
GOLIMUMAB		-5.9	(- 18.34) a 6.54

^(*) RAR positivo desfavorable para certolizumab pegol.

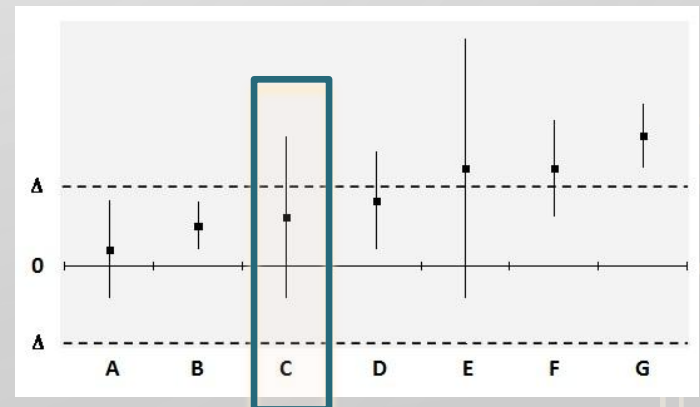


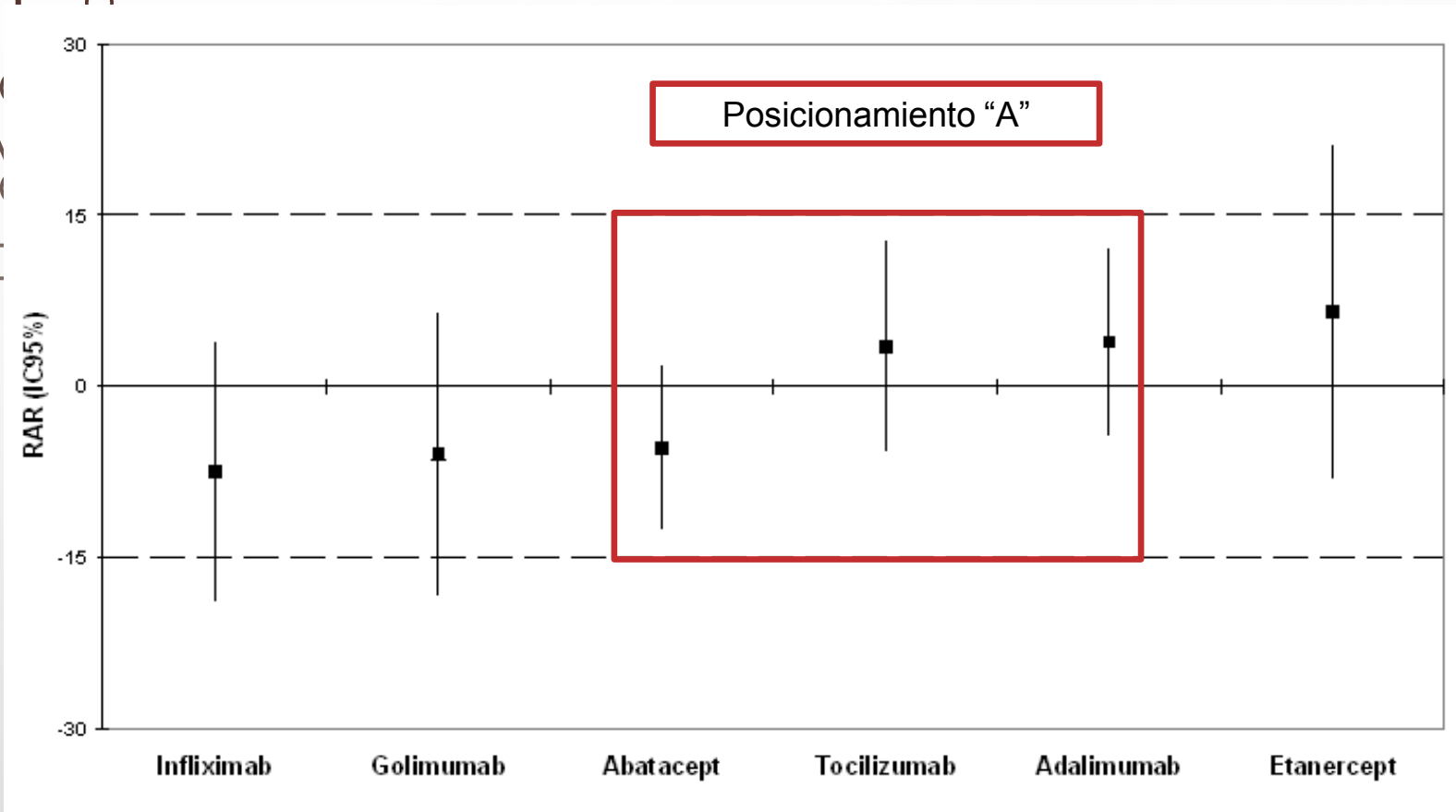
Fracaso no comporta
perjuicio grave/irreversible

ATE

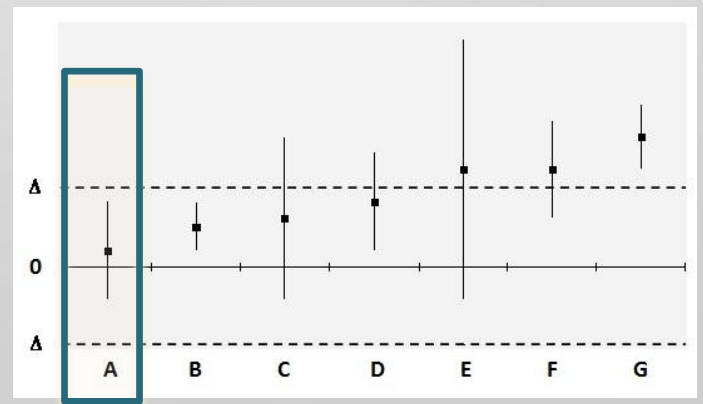
Fracaso **SÍ** comporta
perjuicio grave/irreversible

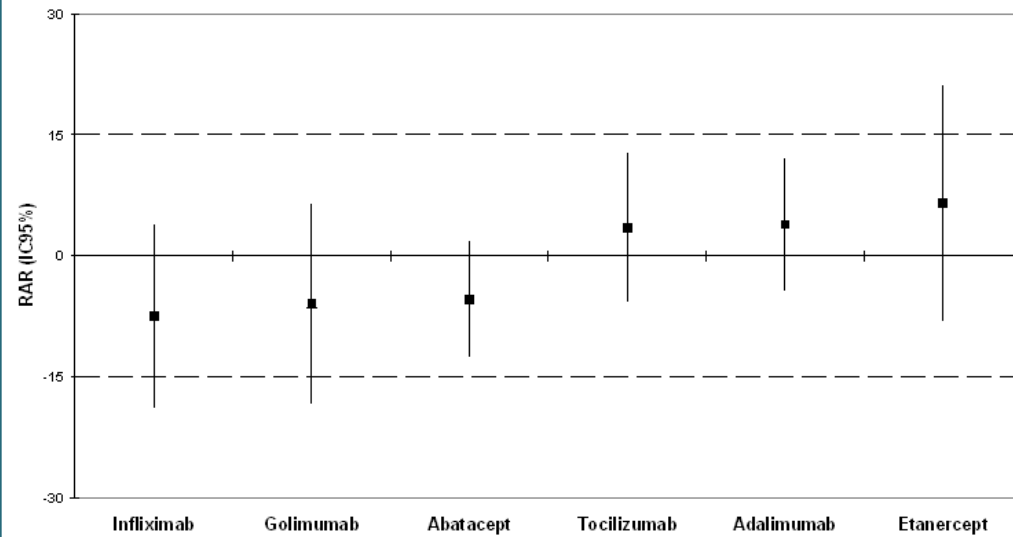
No ATE





ATE





En general, el perfil de **seguridad** de certolizumab no difiere del resto de fármacos biológicos comercializados hasta el momento.

CER es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas.

Decisión adoptada



ETN, INF, ADA, ABA, TOC, GOL y CER se consideran Alternativas Terapéuticas Equivalentes en AR

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

GUÍA DE CRITERIOS “ATE”

Herramienta para determinar la diferencia
entre fármacos

Ayuda al posicionamiento



EVALUADOR

Gracias



silvia.fenix@yahoo.es