XIII Curso selección de medicamentos
Mayo 2015
12 al 15 Hospital Virgen del Rocío. Sevilla

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES – Guía ATE

Emilio Jesús Alegre del Rey

Hospital Universitario de Puerto Real

Servicio de Farmacia

Alternativas terapéuticas *potencialmente* equivalentes: evidencia y práctica clínica

- Es habitual la salida al mercado de grupos de medicamentos más o menos homogéneos que **compiten entre sí** por un mismo nicho terapéutico

  - Es frecuente que éstos hayan demostrado su eficacia por separado, pero **no cuenten con ensayos clínicos comparativos** entre sí
  - En esta situación están muchos **nuevos medicamentos**, con patente en vigor y precios nada competitivos
  - Sus precios suelen oscilar en un +/- 10%. En la gestión hospitalaria, si compiten entre sí, ofrecen reducciones adicionales muy variables, desde el 5-20% (biológicos en AR) hasta superiores al 50% (peg-interferones, EPOs, contrastes iodados).

DABIGATRÁN
APIXABÁN
RIVAROXABÁN
EDOXABÁN

CETUXIMAB
PANITUMUMAB

ERLOTINIB
GEFITINIB
AFATINIB

LOVASTATINA
PRAVASTATINA
SIMVASTATINA
FLUVASTATINA
ATORVASTATINA
ROSUVASTATINA
PITAVASTATINA

LORATADINA
EBASTINA
CETIRIZINA
DESLORATADINA
RUPATADINA

NILOTINIB
DASATINIB

LOSARTÁN
IRBESARTÁN
CANDESARTÁN
VALSARTÁN
TELMISARTÁN
OLMESARTÁN

CABAZITAXEL
ABIRATERONA
ENZALUTAMIDA

INFLIXIMAB
ETANERCEPT
ADALIMUMAB
ABATACEPT
RITUXIMAB
TOCILIZUMAB
CERTOLIZUMAB

OMEPRAZOL
LANSOPRAZOL
PANTOPRAZOL
RABEPRAZOL
ESOMEPRAZOL

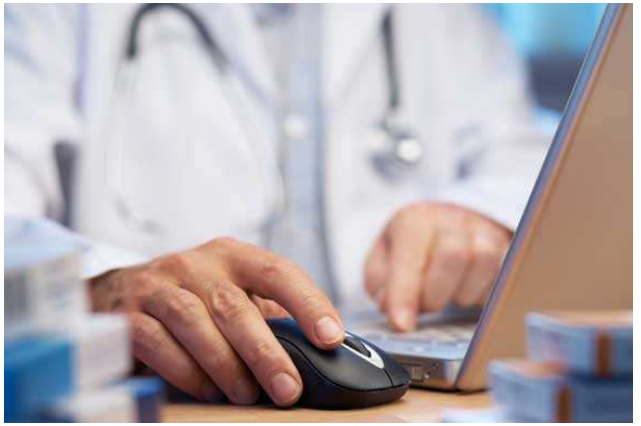
Alternativas terapéuticas equivalentes: evidencia y práctica clínica

- A menudo, sucede que **no existen evidencias objetivas y relevantes** en el balance beneficio/riesgo que obliguen a decidirse por uno u otro fármaco en la práctica clínica, *al menos en la mayoría de los pacientes*.

Alternativas terapéuticas equivalentes: evidencia y práctica clínica

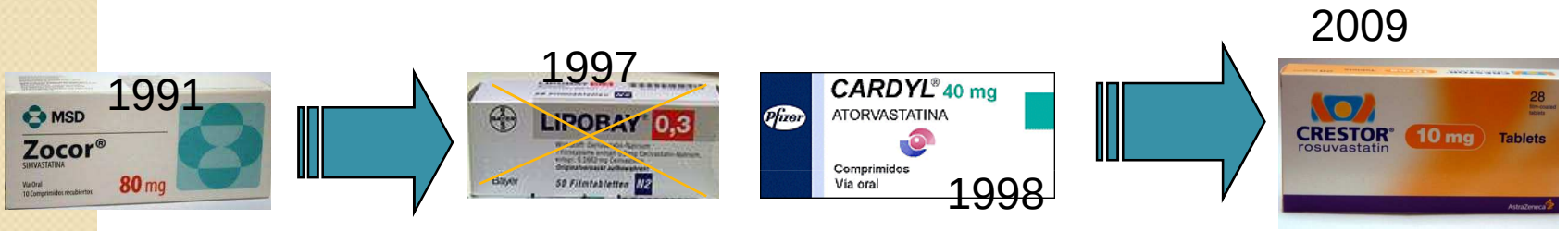
- **Muchas veces, se selecciona uno de ellos basándose en diferencias menores.** A veces, estas supuestas diferencias no están suficientemente demostradas (ventajas competitivas en la promoción).

- Se asume con frecuencia que su balance beneficio/riesgo será similar, aunque no hayan sido comparados (**comparación indirecta implícita**, naive o no ajustada).



Alternativas terapéuticas equivalentes: evidencia y práctica clínica

- Con el paso del tiempo, **el consumo puede desplazarse hacia fármacos que mantienen la patente. S**on los que mantienen la promoción con visita médica.



IECA ⌦ losartán ⌦ irbesartán, candesartán, telmisartán, olmesartán…

Fluoxetina ⌦ paroxetina, citalopram, sertralina ⌦ venlafaxina, mirtazapina ⌦ escitalopram

Loratadina, ebastina, cetirizina ⌦ rupatadina, desloratadina

Risperidona, olanzapina ⌦ ziprasidona ⌦ paliperidona

Omeprazol ⌦ lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol ⌦ esomeprazol

Epoetina ⌦ darbepoetina ⌦ metoxi-PEG-epoetina

Fluconazol, itraconazol ⌦ posaconazol

¿Etanercept ⌦ adalimumab ⌦ tocilizumab, certolizumab?

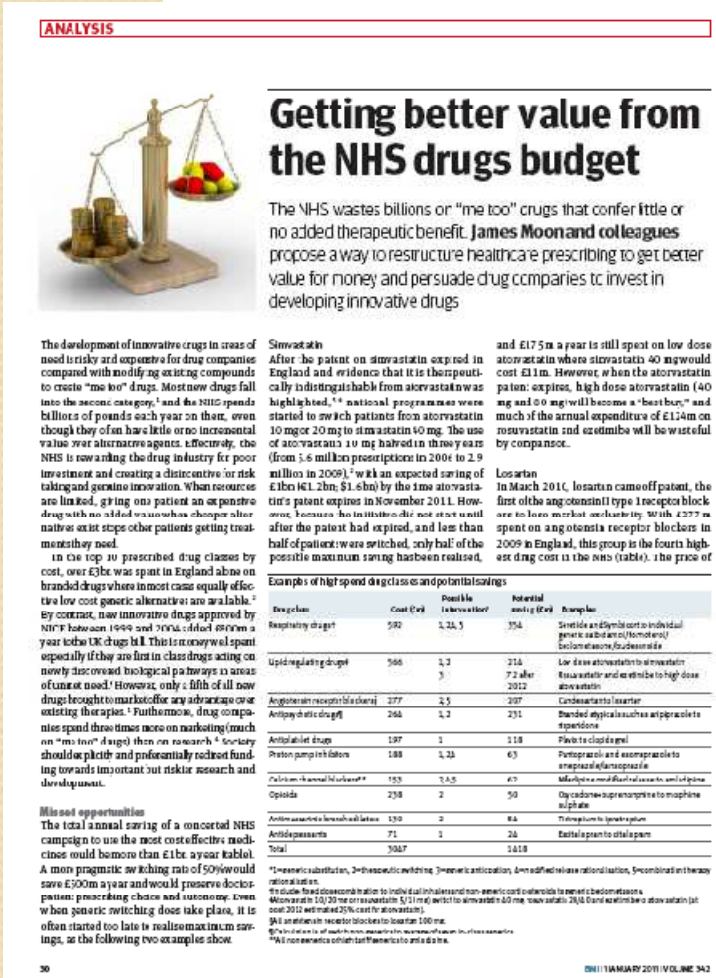
Alternativas terapéuticas equivalentes:
estrategias de gestión

BMJ | 1 JANUARY 2011 | VOLUME 342

Getting better value from the NHS drugs budget

The NHS wastes billions on "me too" drugs that confer little or no added therapeutic benefit. **James Moon and colleagues** propose a way to restructure healthcare prescribing to get better value for money and persuade drug companies to invest in developing innovative drugs

Alternativas terapéuticas equivalentes: estrategias de gestión



ANALYSIS

Getting better value from the NHS drugs budget

The NHS wastes billions on "me too" drugs that confer little or no added therapeutic benefit. **James Moon and colleagues** propose a way to restructure healthcare prescribing to get better value for money and persuade drug companies to invest in developing innovative drugs

The development of innovative drugs in areas of need is risky and expensive for drug companies compared with modifying existing compounds to create "me too" drugs. Most new drugs fall into the second category,[1] and the NHS spends billions of pounds each year on them, even though they often have little or no incremental value over alternative agents. Effectively, the NHS is rewarding the drug industry for poor investment and creating a disincentive for risk taking and genuine innovation. When resources are limited, giving one patient an expensive drug with no added value when cheaper alternatives exist stops other patients getting treatments they need.

In the top 10 prescribed drug classes by cost, over £3bn was spent in England alone on branded drugs where in most cases equally effective low cost generic alternatives are available.[2] By contrast, new innovative drugs approved by NICE between 1999 and 2006 added £900m a year to the UK drugs bill. This is money well spent especially if they are first in class drugs acting on newly discovered biological pathways in areas of unmet need.[3] However, only a fifth of all new drugs brought to market offer any advantage over existing therapies.[4] Furthermore, drug companies spend three times more on marketing (much on "me too" drugs) than on research.[5] Society should explicitly and preferentially redirect funding towards important but risky research and development.

Missed opportunities

The total annual saving of a concerted NHS campaign to use the most cost effective medicines could be more than £1bn a year (table). A more pragmatic switching rate of 50% would save £500m a year and would preserve doctor-patient prescribing choice and autonomy. Even when generic switching does take place, it is often started too late to realise maximum savings, as the following two examples show.

Simvastatin

After the patent on simvastatin expired in England and evidence that it is therapeutically indistinguishable from atorvastatin was highlighted,[6–8] national programmes were started to switch patients from atorvastatin 10 mg or 20 mg to simvastatin 40 mg. The use of atorvastatin 10 mg halved in three years (from 3.6 million prescriptions in 2006 to 2.9 million in 2009),[2] with an expected saving of £1bn (€1.2bn; $1.6bn) by the time atorvastatin's patent expires in November 2011. However, because the initiative did not start until after the patent had expired, and less than half of patients were switched, only half of the possible maximum saving has been realised, and £175m a year is still spent on low dose atorvastatin where simvastatin 40 mg would cost £11m. However, when the atorvastatin patent expires, high dose atorvastatin (40 mg and 80 mg) will become a "best buy," and much of the annual expenditure of £124m on rosuvastatin and ezetimibe will be wasteful by comparison.

Losartan

In March 2010, losartan came off patent, the first of the angiotensin II type 1 receptor blockers to lose market exclusivity. With £277m spent on angiotensin receptor blockers in 2009 in England, this group is the fourth highest drug cost in the NHS (table). The price of

Examples of high spend drug classes and potential savings

Drug class	Cost (£m)	Possible intervention*	Potential saving (£m)	Examples
Respiratory drugs†	592	1, 2b, 5	354	Switch to salbutamol (Ventolin) / beclometasone/budesonide
Lipid regulating drugs‡	566	1, 2 3	216 72 after 2012	Low dose atorvastatin to simvastatin Rosuvastatin and ezetimibe to high dose atorvastatin
Angiotensin receptor blockers§	277	2, 5	207	Candesartan to losartan
Antipsychotic drugs¶	266	1, 2	231	Branded atypical antipsychotics to aripiprazole, risperidone
Antiplatelet drugs	197	1	118	Ticlopidine to clopidogrel
Proton pump inhibitors	188	1, 2b	63	Pantoprazole and esomeprazole to omeprazole/lansoprazole
Calcium channel blockers**	153	1, 2, 5	67	Nifedipine modified release to amlodipine
Opioids	258	2	50	Dihydrocodeine/buprenorphine to morphine sulphate
Anticonvulsants (except sodium valproate)	130	2	84	Carbamazepine to lamotrigine
Antidepressants	71	1	26	Dothiepin/amitriptyline to citalopram
Total	3047		1418	

*1=generic substitution, 2=therapeutic switching, 3=generic anticipation, 4=modified release rationalisation, 5=combination therapy rationalisation.
†Include fixed dose combination to individual inhalers and non-generic corticosteroids to generic beclometasone.
‡Atorvastatin 10/20 mg or rosuvastatin 5/10 mg switch to simvastatin 40 mg; rosuvastatin 20/40 and ezetimibe to atorvastatin (at cost 2012 estimated 25% cost for atorvastatin).
§All angiotensin receptor blockers to losartan 100 mg.
¶Switch to a lower cost atypical antipsychotic or conventional antipsychotic, or olanzapine to generic olanzapine.
**All non-generics switched to generics to maximise savings.

Se analizan 5 estrategias sencillas:

1. Sustitución por genéricos
2. **Sustitición por alternativas terapéuticas ("therapeutic switching")**
3. Anticipación a los genéricos
4. Racionalización de las presentaciones de liberación modificada
5. Racionalización de las combinaciones

Alternativas terapéuticas equivalentes:
estrategias de gestión

La consideración de alternativas terapéuticas equivalentes (ATE), permite:

Primero: **Abrir la competencia** (ofertas, acuerdos) **entre fármacos con exclusividad** (patente)

Más tarde: **Evitar la deriva a los fármacos que mantienen la patente**

Para ello, nuevos fármacos con similar relación beneficio/riesgo, son **autorizados, pero como ATE**

Clasificación GINF, adoptada por la evaluación GÉNESIS

- La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: (marcar con una X):

☐ **B-1.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** por *insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad* comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital

☐ **B-2.- NO SE INCLUYE EN LA GFT** porque la evidencia existente indica un *peor perfil de eficacia/seguridad* respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital

☐ **C-1**.- El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, *no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios*. Por tanto **NO SE INCLUYE EN LA GFT**

☐ **C-2.-** El medicamento *es de una eficacia y seguridad comparable* a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación *coste-efectividad*. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO a** las opciones existentes por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones

☐ **D.- SE INCLUYE EN LA GFT** *con* recomendaciones específicas.

☐ **E.- SE INCLUYE EN LA GFT** *sin* recomendaciones específicas.

Alternativas terapéuticas equivalentes:
estrategias de gestión

POSIBILIDADES DE GESTIÓN QUE ABRE LA DECLARACIÓN DE "ATE"

Al facilitar la competencia en ofertas (reducción en factura, abonos, oferta en otros medicamentos, acuerdos de riesgo compartido), esto se puede aprovechar a nivel:

a) **hospitalario o en plataformas de compras** (se consiguen ventajas a nivel de adquisición). Permite acuerdos ligados al consumo. Mayor variabilidad (riesgo) / mayor flexibilidad (beneficio).

b) **comunitario o nacional**

- **Indicadores de prescripción** (ej: estatinas, IBP)
- **Subasta por grupos de ATE para el sistema sanitario público** (ej: acuerdo marco en Andalucía – contrastes iodados)
- **Graduación del copago:** se incentiva el fármaco seleccionado y se disuaden los no seleccionados (Moon et al. BMJ 2011), o establecimiento de un **precio máximo financiado** por grupo de ATE

¿ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES?

EQUIVALENTE FARMACÉUTICO

EQUIVALENTE

≠

MEDICAMENTOS INTERCAMBIABLES (PIT)

ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE

¿ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES?

Alternativas Terapéuticas Equivalentes

"Se consideran ATE, en la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, a aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno en lugar del otro.

Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos pacientes, sin menoscabo de que puedan existir excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos. En tales circunstancias, es razonable utilizar el de menor coste para una adecuada optimización de los recursos.

La declaración como ATE no siempre implica demostración de equivalencia terapéutica en un ensayo clínico con una comparación directa específicamente diseñada al efecto. Puede suceder que, en la mayoría de los pacientes, una vez considerada la mejor evidencia disponible, *no existan resultados objetivos que permitan priorizar un fármaco sobre el resto en la decisión terapéutica*.

- *Guía ATE, Med Clin 2014*

- *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*

Guía "ATE"

Med Clin (Barc). 2014;143(2):85–90

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 (AGSNA), Huércal-Overa, Almería, España

- Primer borrador Enero 2011: establece la casuística en la determinación de ATE, aplica la bibliografía existente y establece criterios para casos no resueltos en la bibliografía.

- Feb 2011- envío a 16 farmacéuticos expertos en evaluación, con 3 supuestos prácticos para su valoración como ATE/no ATE:
  - concordancia unánime en la determinación
  - aportan recomendaciones que pasan al borrador:
    - cálculo del delta de equivalencia
    - posicionamiento de uno de los supuestos: cálculo de probabilidades de no equivalencia
    - considerar otros factores además de la eficacia

- Empleo de los criterios ATE en varias evaluaciones:
  - GFTHA: biológicos en Ps, AR, Aps
  - GENESIS: nuevos anticoagulantes

- Guía ATE aprobada para la GFTHA en Junio 2012
- Incluida en el Programa MADRE v 4.0 de GÉNESIS en 2013
- Publicada en Medicina Clínica en 2014

DATOS DE PARTIDA

A) Mejor evidencia disponible:

Búsqueda exhaustiva en la literatura

→ **C**ompilación de resultados de la búsqueda

- <u>Metanálisis</u> → ECA comparativos
- <u>CI ajustada</u> → 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 el 50% (discutible, justificar)

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

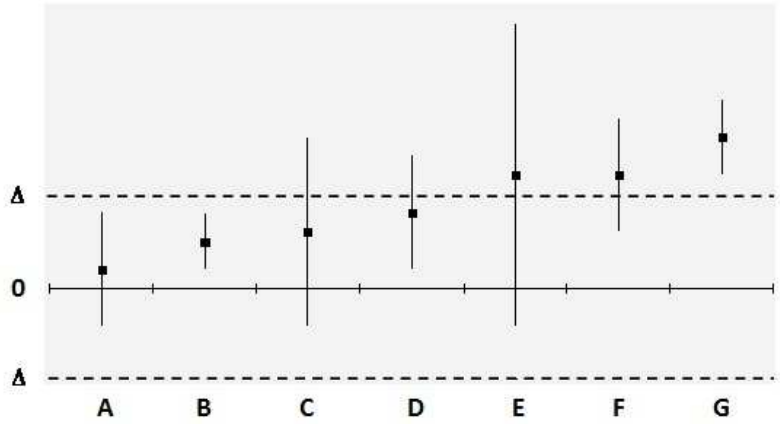
ATE en eficacia → Para la declaración definitiva de ATE hay que considerar:

- 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 ± Δ

IC95% y ± Δ

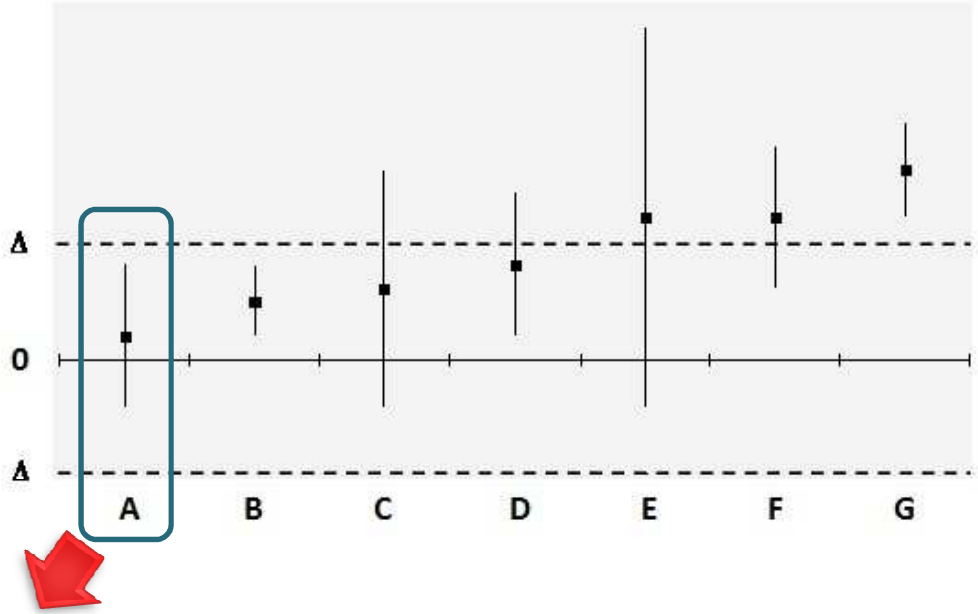
IC95% incluido en ± Δ

Sobrepasa parcialmente

Totalmente fuera

→ **EQUIVALENCIA CLÍNICA**

CRITERIOS “ATE"



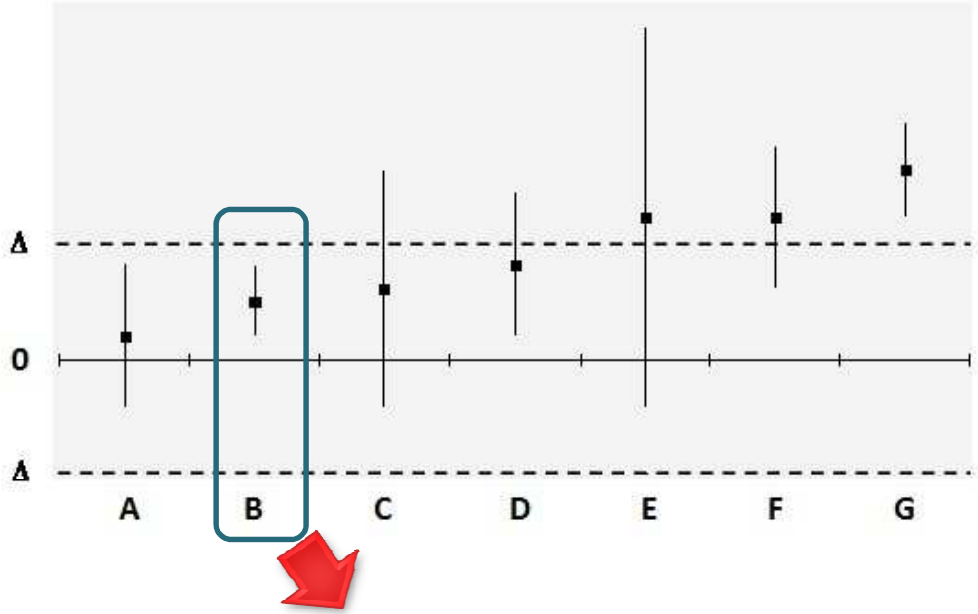
Equivalente estadística y clínicamente

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"

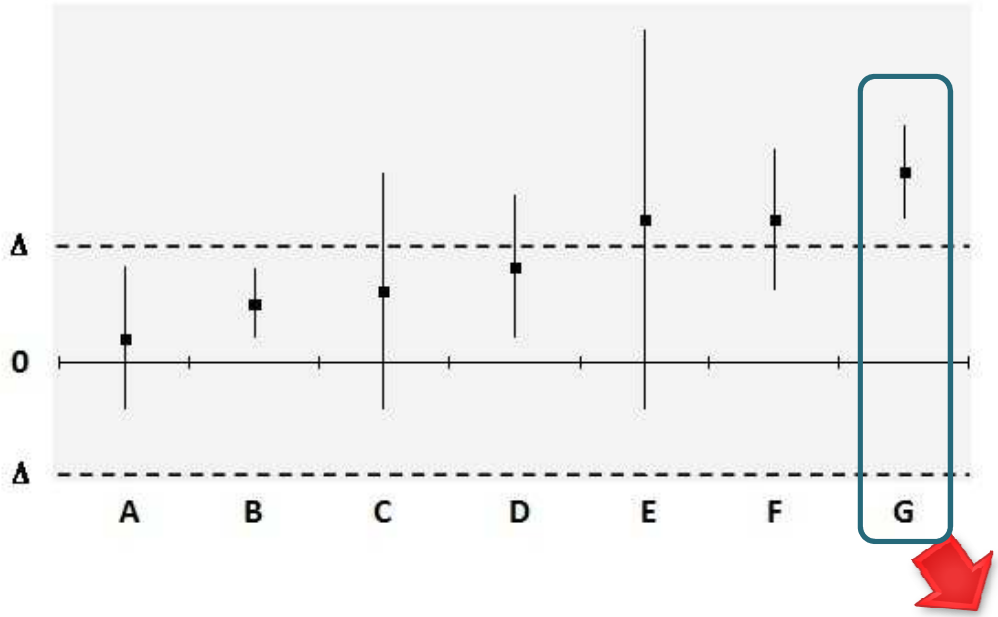


Equivalencia clínica
Diferencia estadística
(se considera irrelevante)

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.

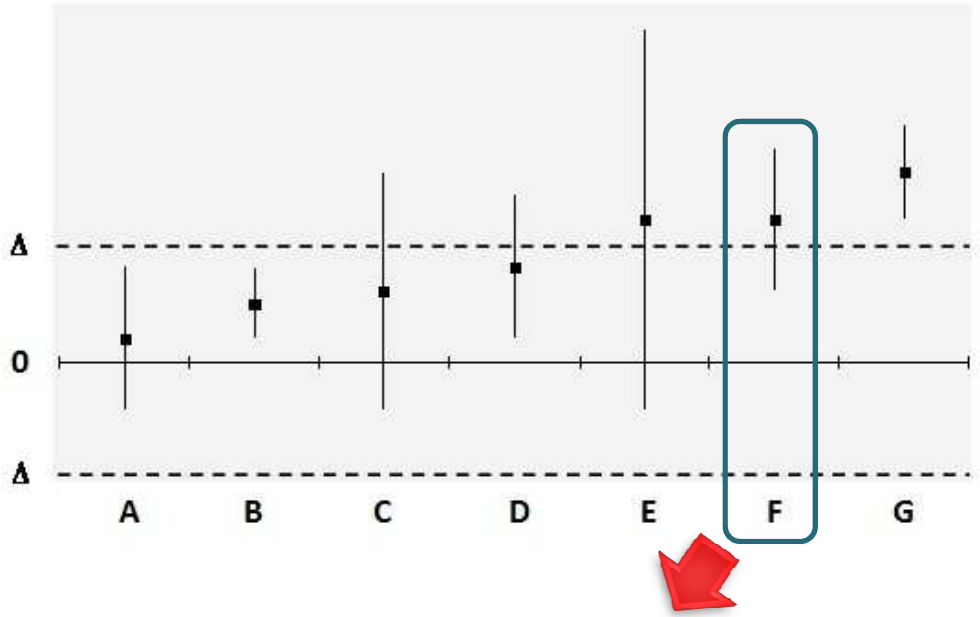
CRITERIOS “ATE"



Diferencia relevante
Diferencia estadística y clínicamente relevante

No ATE

CRITERIOS “ATE"



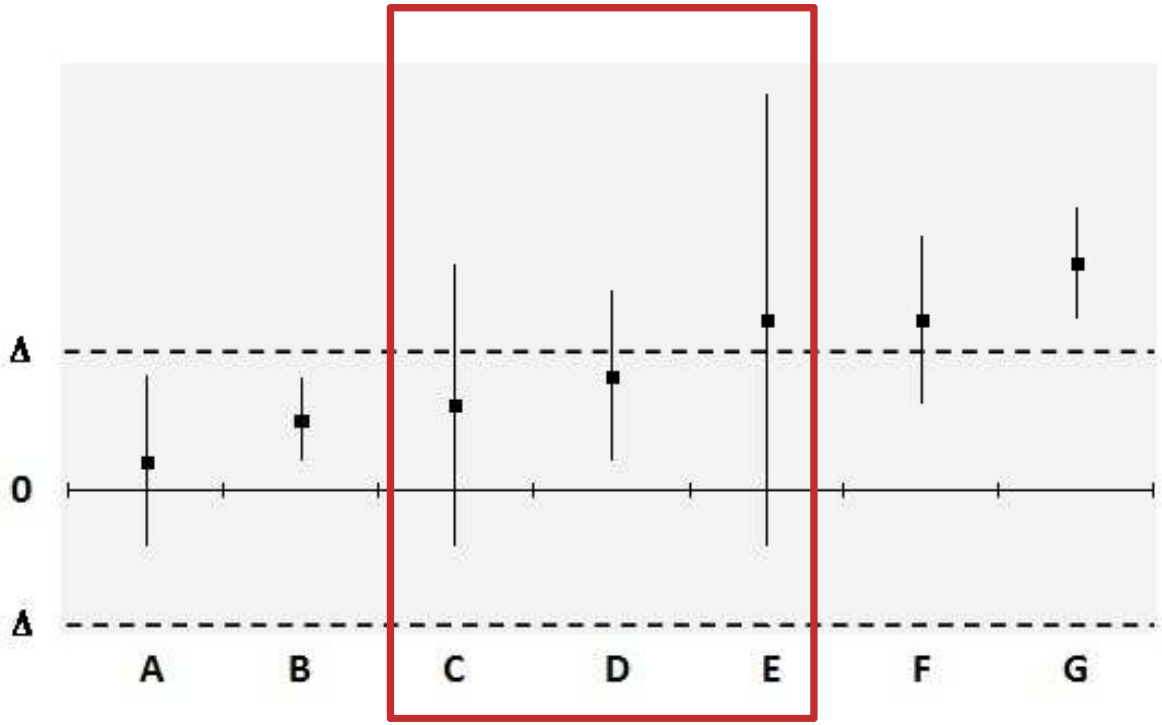
Diferencia probablemente relevante

Diferencia estadística

>50% fuera del ± Δ

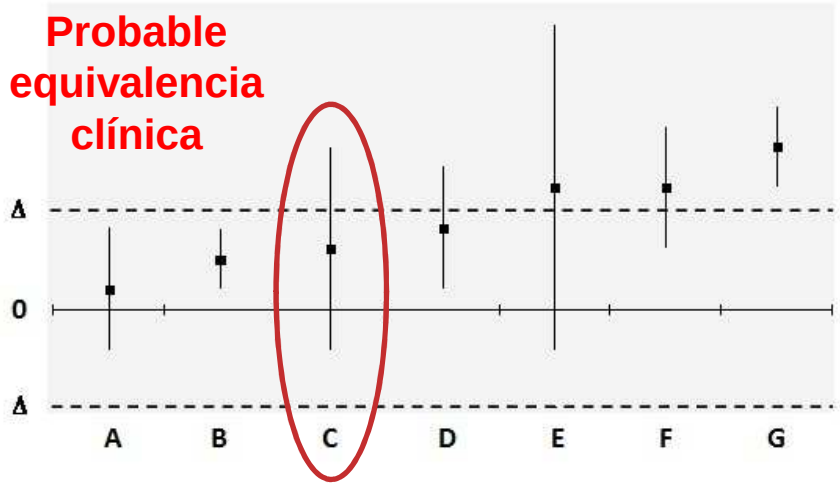
No ATE

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**

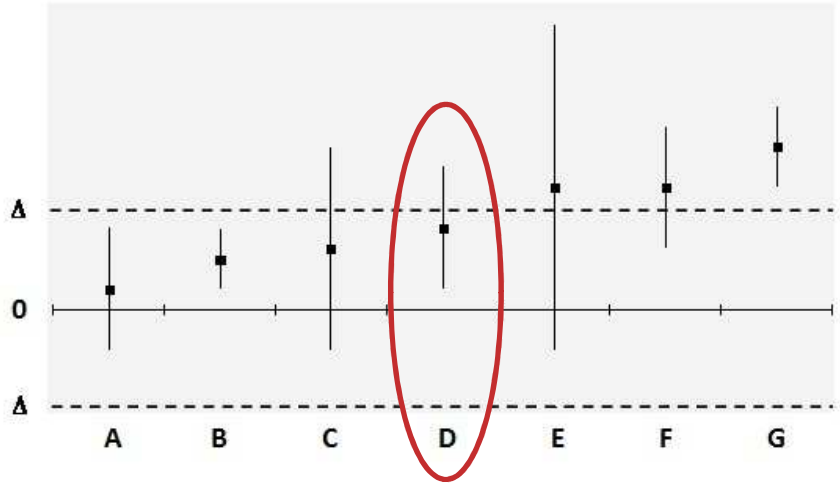
Fracaso **SÍ** comporta perjuicio grave / irreversible → **No ATE**

Excepción: probabilidad reducida de resultado fuera de ± Δ
(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

Shakespeare TP, Gebski VJ, Veness MJ, Simes J. Improving the interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. Lancet 2001; 357: 1349-1353.

CRITERIOS “ATE"



Existe diferencia estadísticamente significativa

Mayor parte del IC95% dentro del intervalo ± Δ

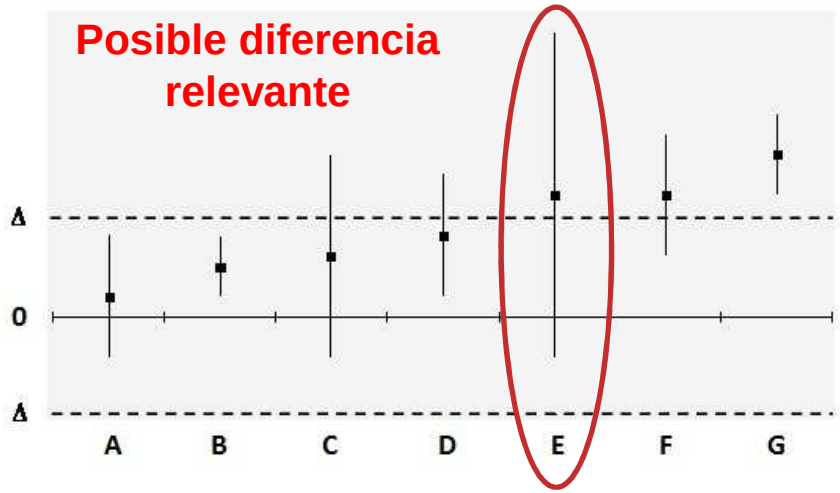
Diferencia probablemente irrelevante

Diferencia estadística >50% fuera del ± Δ

✓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"



Medida del riesgo fuera del intervalo ± Δ

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**

EJEMPLO

Clinical Pharmacy and Therapeutics

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics, 2013 doi: 10.1111/jcpt.12045

Review Article

Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis

S. Fénix-Caballero* PharmaD, E. J. Alegre-del Rey* PharmaD, R. Castaño-Lara† PharmaD, F. Puigventós-Latorre‡ PharmaD, J. M Borrero-Rubio* PharmaD and J. F. López-Vallejo* PharmaD

**Pharmacy Department, Puerto Real Universitary Hospital, Cádiz †Pharmacy Department, Ceuta Universitary Hospital, Ceuta, and ‡Pharmacy Department, Son Espases Universitary Hospital, Palma de Mallorca, Spain*

Received 15 May 2012, Accepted 19 December 2012

Keywords: **adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, psoriatic arthritis, therapeutic equivalent**

SUMMARY

What is known and Objective: **Psoriatic arthritis is an autoimmune disease characterized by chronic inflammation of the skin and joints. Anti-TNF drugs reduce the severity of the disease in the long term. This study compares the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in patients with psoriatic arthritis.**

Methods: **Direct comparison was based on a literature search of drug comparison studies, whereas indirect treatment comparison was based on phase III clinical trials with biological agents, involving similar populations and durations, and with the same four drugs can be regarded as clinically equivalent for the treatment of psoriatic arthritis.**

WHAT IS KNOWN AND OBJECTIVE

Psoriatic arthritis (PsA) is an autoimmune inflammatory disease of multifactorial origin: genetic, environmental and immunological.[1] PsA is characterized by chronic inflammation of the skin, with erythematous plaques that produce pain and itching, and chronic and progressive inflammation of the joints – to the point where the collagen fibres of the ligaments and tendons suffer mineralization and become integrated within the bone tissue.[2] The number of

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

OBJETIVO

Objetivo principal:

Analizar la eficacia y seguridad relativa de los cuatro fármacos biológicos indicados en PsA (adalimumab, etanercept, infliximab y golimumab) en pacientes con PsA refractaria utilizando comparaciones directas e indirectas frente a un comparador común.

Objetivo secundario:

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

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

MÉTODOS

BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS

Comparaciones publicadas

Estudios que compararan GOL, ADA, ETN y/o INF en PsA, y que incluyeran ACR50 a la semana 24, o próxima, como variable de estudio.

CI ajustada

Fase III	**No tto previo con terapia biológica**
Doble-ciego	**Evaluación eficacia a 24 semanas o próxima**
Controlado con placebo	**Respuesta inadecuada a FAME**

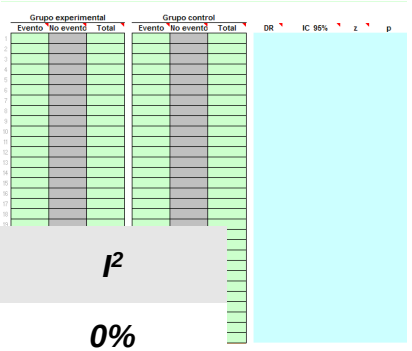
Variable principal para determinación de la equivalencia **ACR50**

Se consideró que la variable ACR50 era la de mayor relevancia clínica para comparar la eficacia de los fármacos entre sí y constatar si podrían considerarse ATE.

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

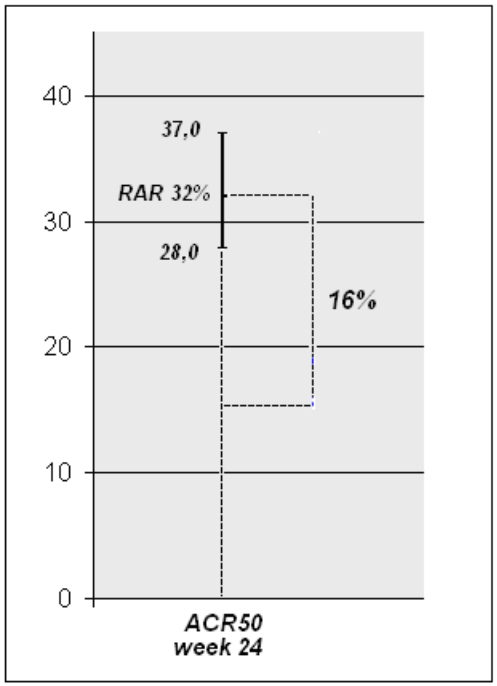
SELECCIÓN DEL DELTA

Metanálisis de los 4 ECA utilizando la calculadora de J. Primo.



Variable	*Diferencia riesgo combinada RAR (IC95%)*	*NNT (IC95%)*	*I^2*
ACR50 semana 24	***32% (28 a 37)***	***4 (3 a 4)***	***0%***

Gráficamente.



δ=16%, (mitad de RAR obtenida en el metanálisis).

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

En **ausencia de un criterio clínico consensuado** sobre la magnitud de dicho valor delta, y teniendo en cuenta que el **fracaso a un primer tratamiento biológico puede ser recuperado** con una segunda línea de tratamiento, consideramos que un valor delta del **16%** puede ser aceptable como criterio clínico de no-inferioridad.

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

RESULTADOS

Comparaciones publicadas

Atteno et al., *"Comparison of effectiveness and safety of infliximab, etanercept, and adalimumab in psoriatic arthritis patients who experienced an inadequate response to previous disease-modifying antirheumatic drugs".*

- Com… ACR50 ni
- No c… de mayor
- Uso…

Debilidad de estos estudios

No incluyen GOL

→ CI

Saad et … *anagement of psoriatic artritis: systematic review and metanálisis of randomized controlled trials".*

- Metanálisis: incluye 6 ECA 2 de ADA, 2 de ETN y 2 de INF, todos frente a placebo.
- Las variables de eficacia son evaluadas a la semana 12-14, tiempo que consideramos insuficiente para valorar la respuesta del paciente al fármaco.
- No se detectan diferencias significativas en la respuesta ACR20 entre los tres fármacos, si bien el poder estadístico es bajo y en consecuencia los intervalos de confianza son demasiado amplios para extraer conclusiones.

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

RESULTADOS

Comparación indirecta

		ADEPT (Adalimumab)	Mease et al (Etanercept)	IMPACT-2 (Infliximab)	GO-REVEAL (Golimumab)
Número de pacientes		289	205	200	405
Criterios de inclusión		Edad > 18 años, AP moderada o severa, al menos 3 articulaciones afectadas, respuesta inadecuada o intolerancia a NSAID.	Edad 18-70 años, AP con al menos 3 articulaciones afectadas, respuesta inadecuada o intolerancia a NSAID.	AP con > 5 articulaciones afectadas y CRP > 15mg/L y/o rigidez matinal de > 45 minutos; respuesta inadecuada a DMARD o NSAID.	AP con al menos 3 articulaciones afectadas, con respuesta no adecuada o insuficiente a NSAID o DMARD.
Tratamiento previo con anti-TNF		Se cita como criterio de exclusión	No se cita como criterio de exclusión, pero no se incluyen pacientes con tratamiento con anti-TNF previo.	Se cita como criterio de exclusión	Se cita como criterio de exclusión, además se excluyen pacientes con tratamiento previo con rituximab y natalizumab
Tratamiento concomitante permitido		MTX Corticoides bajas dosis	MTX Corticoides bajas dosis	MTX Corticoides bajas dosis	MTX Corticoides bajas dosis
EFICACIA	**Ppal**	ACR20 a la semana 12	ACR20 a la semana 12	ACR20 a la semana 14	ACR20 a la semana 14
	2ias	ACR20 a la semana 24 ACR50 y ACR70, PsARC, HAQ, SF-36 y PASI50 y PASI75 a las semanas 12 y 24	ACR20 a la semana 24. ACR50, ACR70, PsARC, PASI50, PASI75, HAQ, SF- las semanas 12 y 24	ACR20 a la semana 24. ACR50, ACR70, PsARC, PASI50, PASI75, duración de rigidez matinal (minutos), dactilitis, SF- la semana 24.	ACR20 a la semana 24. ACR50, ACR70, HAQ, PASI, PsARC, DAS28, SF-36 y niveles de CRP a las semanas 14 y 24.
SEGURIDAD	**Ppal**	Reacciones adversas	Reacciones adversas	Reacciones adversas	Reacciones adversas
	2ias	Exámenes físicos, análisis de laboratorio	Infecciones, abandono de tratamiento, análisis de laboratorio	Análisis de laboratorio	Análisis de laboratorio
Tiempo de medida		24 semanas	24 semanas	24 semanas	24 semanas

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

COMPARACIÓN INDIRECTA

ADA
ETN
GOL

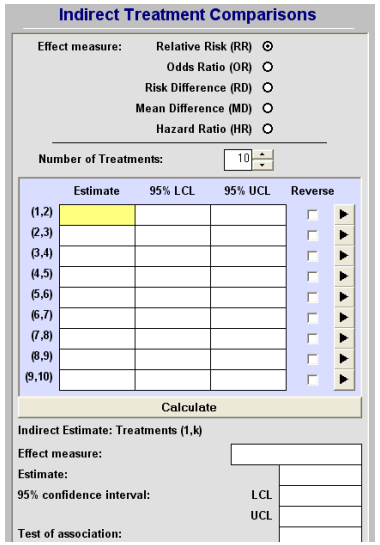
Se evaluó

ACR50

CI por el método Bucher *

Mejor resultado numérico frente a placebo

INF



** Con la calculadora ITC (Indirect Treatment Comparisons, de la Agencia Canadiense de Evaluación de tecnologías Sanitarias)*

Se analizaron los resultados gráficamente → **RAR y sus IC95% dentro de ±δ**

Puesto que δ podría tomar otros valores, se realizó un **análisis de sensibilidad** tomando un valor delta mayor y menor (10% y 20%), y valorando de nuevo los resultados obtenidos por cada fármaco.

SEGURIDAD:

RAM de los 4 fármacos → **Estudio comparativo indirecto (método de Bucher)**

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

RESULTADOS

Comparación indirecta

- Delta para la variable principal =16%
- Se compararon los resultados obtenidos en los ECA de ADA, ETN y GOL frente a INF tomado como comparador común.

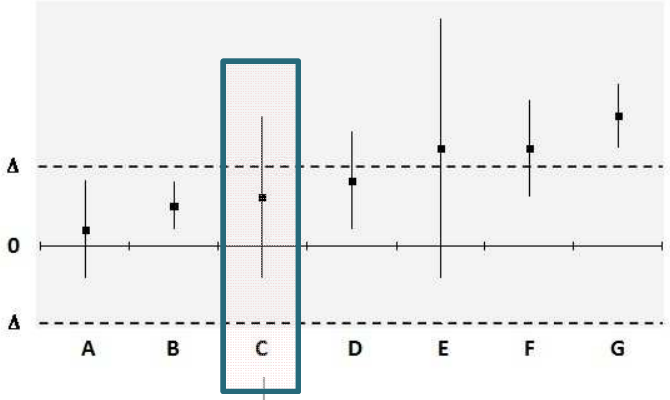
Mediante el método Bucher:

COMPARACIÓN DE ADA, ETN y GOL FRENTE A INF *Variable evaluada en el estudio*	*Adalimumab RAR (IC95%)*	*Etanercept RAR (IC95%)*	*Golimumab 50mg RAR (IC95%)*
-ACR50 semana 24	***4% (-9.5 a 17.5)***	***4% (-10.5 a 18.5)***	***9% (-5.4 a 23.4)***
-ACR20 semana 24	*-4% (-19.4 a 11.4)*	*1% (-15.8 a 17.8)*	*-2% (-17.8 a 13.8)*
-ACR70 semana 24	*3% (-8.4 a 14.4)*	*17% (6.2 a 27.8)**	*7% (-4.2 a 18.2)*

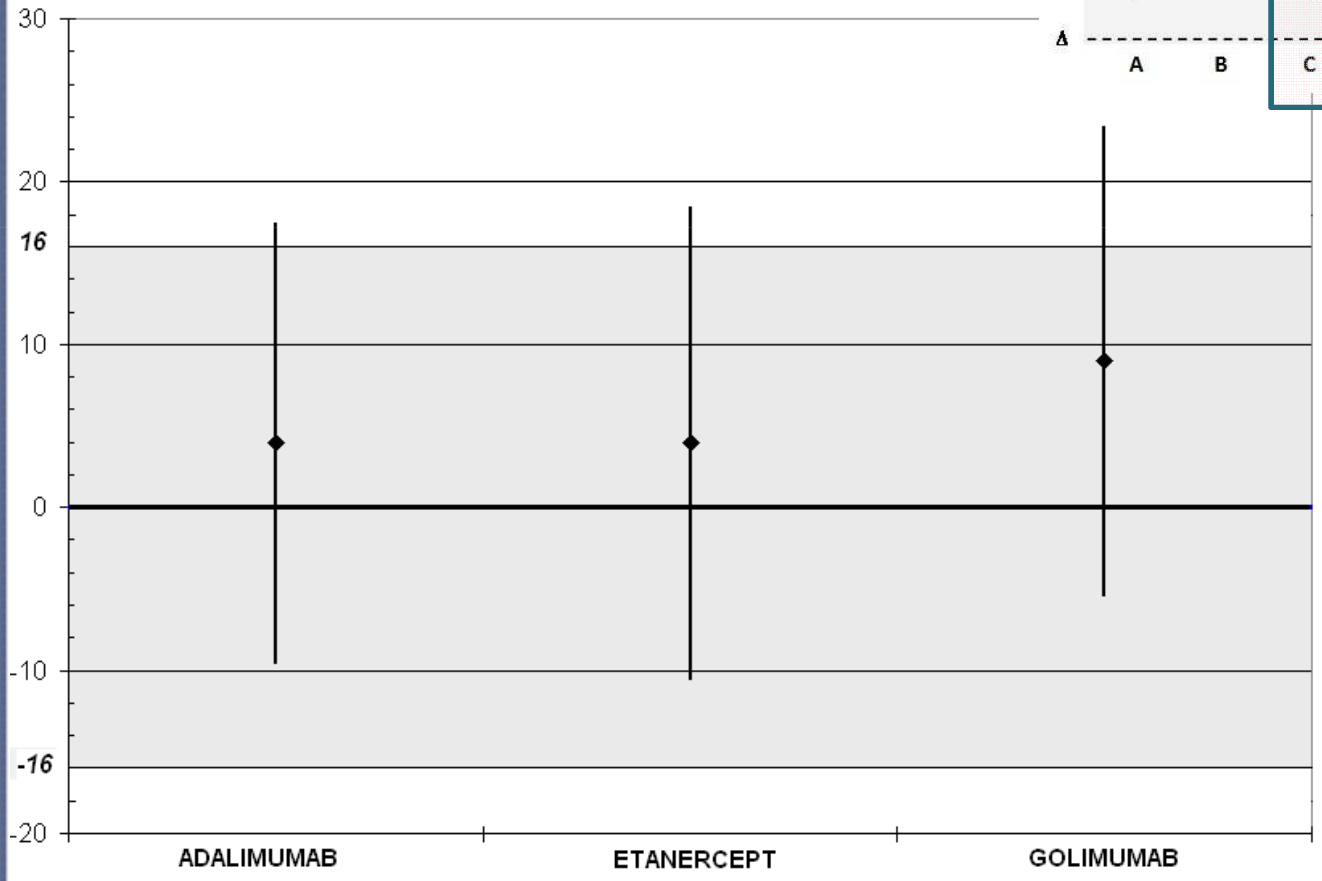
**Diferencia estadísticamente significativa favorable a infliximab*

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

RESULTADOS



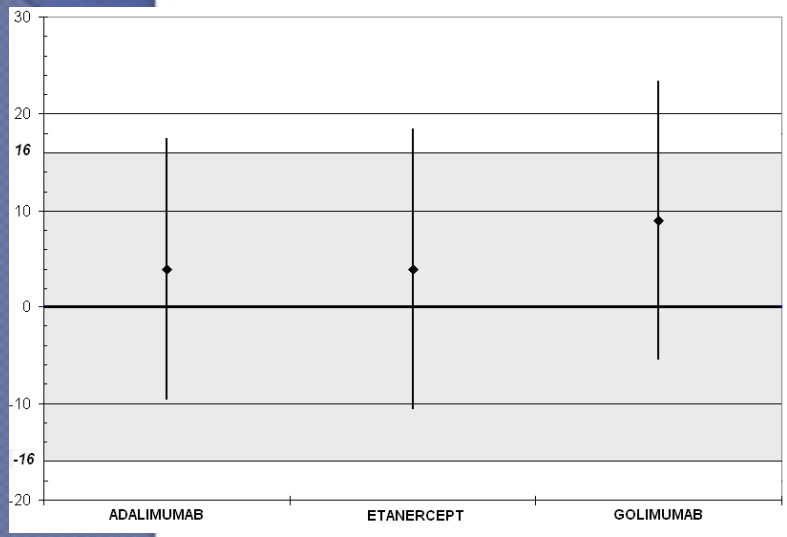
Comparación indirecta



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

RESULTADOS

Comparación indirecta



Todos los IC95% sobrepasan ligeramente el margen de equivalencia

Posicionamiento “C”: no diferencias estadísticamente significativas, pero existe posibilidad de diferencias clínicamente relevantes, pues el límite superior del IC95% es mayor que el valor considerado como máxima diferencia permitida

Probabilidad < 50% pues la mayor parte del IC95% se encuentra dentro del rango de equivalencia

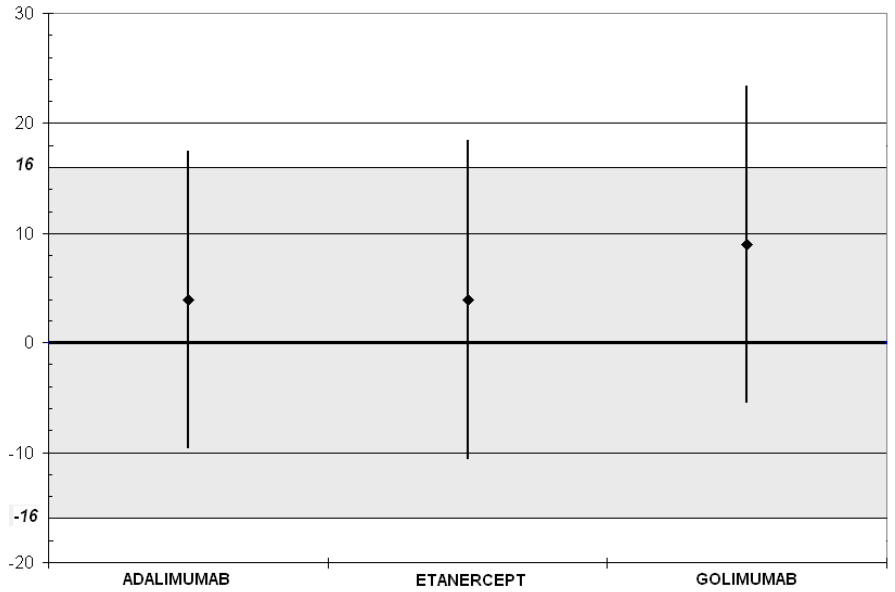
Fracaso no comporta perjuicio grave/irreversible por la posibilidad de una 2ª línea eficaz

ADA, ETN, GOL e INF podrían considerarse ATE con respecto a la variable principal de eficacia.

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

RESULTADOS

Comparación indirecta



Análisis de sensibilidad de δ para la variable principal a las 24 semanas:

- Si tomáramos un valor inferior, del 10%, se mantendría idéntica la valoración relativa de los tres fármacos frente a INF.
- Si, por el contrario, tomáramos un valor delta mayor (es decir, más permisivo), del 20%, aumentaría aún más la certeza de equivalencia de ADA, ETN y GOL frente a INF, y serían considerados estadística y clínicamente equivalentes.

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

CONCLUSIONES

EFICACIA

Comparaciones halladas en la bibliografía

- Excluían a GOL
- Importantes limitaciones

⇒ CI

No diferencias estadísticamente significativas entre los cuatro fármacos en ACR50 a las 24 semanas

SEGURIDAD

Reacciones locales en el sitio de inyección leves y transitorias
Más frecuente en ETN (diferencia estadísticamente significativa)

Subjetividad de dicha variable →

No hallazgo importante para diferenciar el posicionamiento terapéutico de ETN.

INF, ADA, ETN y **GOL** presentan un similar balance beneficio/riesgo en PsA y podrían ser considerados **ATE**.

En marcha (informe Génesis)…

Alternativas terapéuticas equivalentes:

ejemplo de aplicación

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics

Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2011) doi:10.1111/j.1365-2710.2011.01292.x

ORIGINAL ARTICLE

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

Hospital Univ. Puerto Real

Ahorro previo por usar el más económico (~7%) + ahorro por oferta al competir (0,2M€/5M€; 4% el primer año).

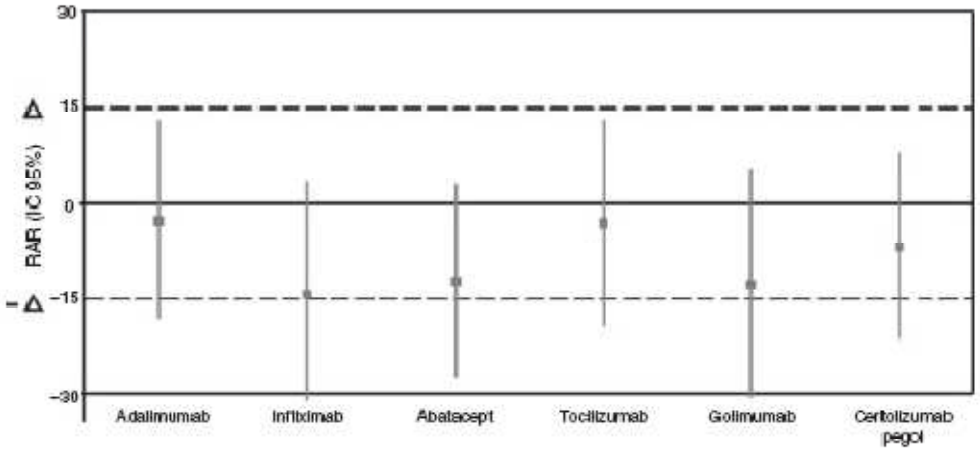


Fig. 1. Results (ACR50) of the indirect comparison of etanercept versus biological alternatives in first line treatment for rheumatoid arthritis (analysis with ITC).

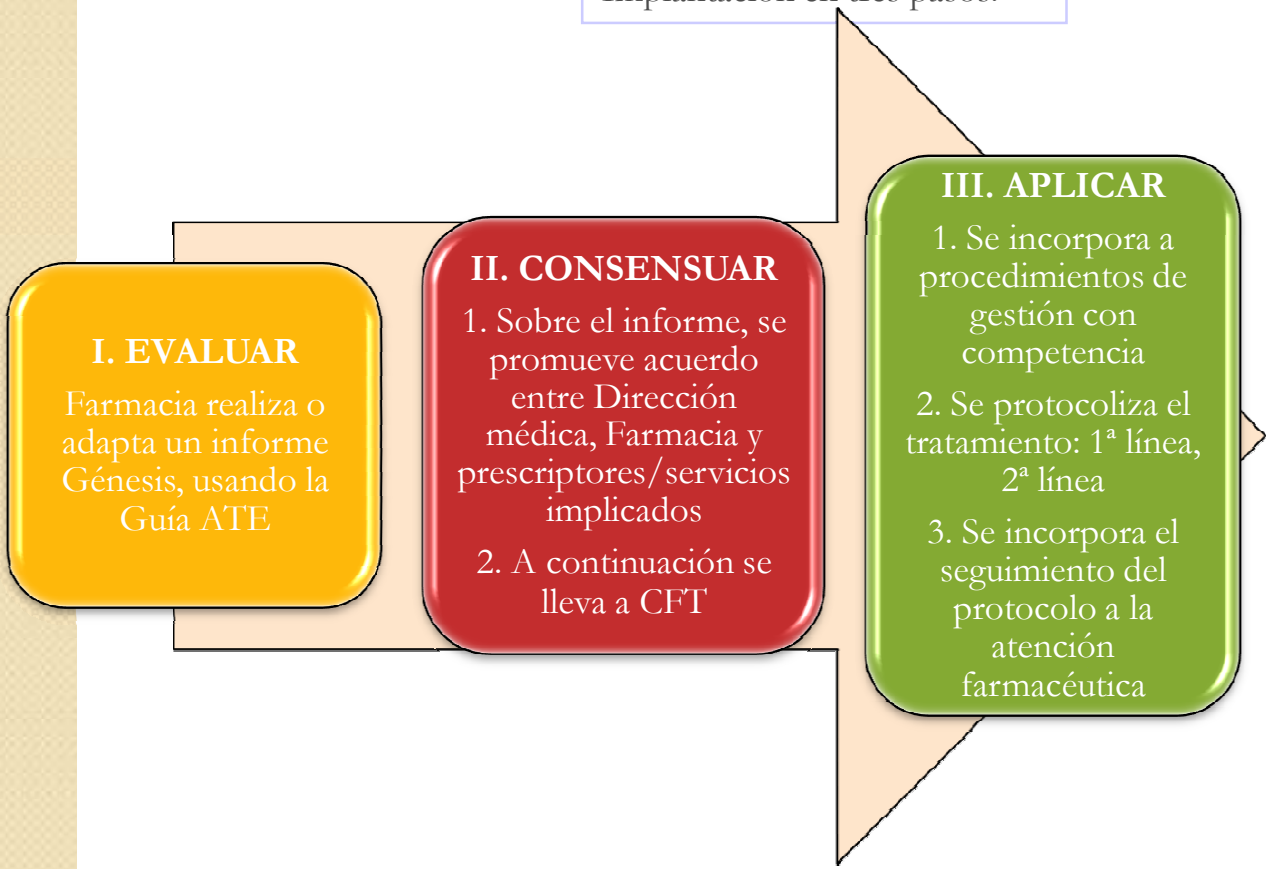
© 2011 Blackwell Publishing Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*

Alternativas terapéuticas equivalentes:

ejemplos de aplicación

Hospital Univ. Puerto Real

Implantación en tres pasos:



El ahorro alcanzado, p.ej., en la gestión de los “fármacos biológicos”, fue 1.137.426€ a nivel de la Plataforma Provincial(2012).

Alternativas terapéuticas equivalentes:
ejemplos de aplicación

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

- Coste 0 para el Hospital

☞Elegir la más económica en PVP

CONTRASTES IODADOS

- Incluidos en acuerdo marco SAS 2012

- ofertas adicionales plataforma provincial

☞ g I: 1€ → 0,72€ → 0,40€ (60%)

INTERFERONES PEGILADOS

-ofertas plataforma provincial

☞ ~50% de ahorro

ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS

- ofertas plataforma provincial

☞>70% de ahorro

☞ se evita derivación hacia los recientemente aprobados con patente

HORMONA DEL CRECIMIENTO

- ofertas hospitales – plataforma provincial

mg HC: 20€ → 17,50€ → 14€

2M€ → 1,4 M€

Alternativas terapéuticas equivalentes:

ejemplos de aplicación

Javier Bautista
Alicia Garcia
Sandra Flores
Hospital Virgen del Rocio

Pharmacy & Therapeutics Commitee
Hospital Virgen del Rocio

FINAL STATEMENT:

Infliximab, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab, certolizumab and golimumab are considered therapeutically equivalents for the initial treatment of patients with RA, not previously treated with biological agents, in which conventional response modifiers failed, and with no determinant comorbidities.

For AE and PsA, infliximab, etanercept, adalimumab and golimumab are considered therapeutically equivalents as first line biological agents

Results

	INFLIXIMAB	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	TOCILIZUMAB (**)	ABATACEPT	GOLIMUMAB	CERTOLIZUMAB (*)
Presentación	100 mg	25 mg	40 mg	200 mg	250 mg	50 mg	200 mg
Coste (€)	506,64	108,21	452,00	335,738	322,10	858,64	364,79
Artritis Reumatoide	3 mg/Kg c/8 sem perfusión IV	50 mg/sem s.c.	40 mg c/2 sem	8 mg/Kg c/4 sem	750 mg c/4 sem	50 mg c/4 sem	200 mg c/2 sem
Costelaño (<70 Kg)	8.106	11.254	11.752	11.261	11.595	10.316	9.485
Costelaño (>70 Kg)	12.159	11.254	11.752	12.067	11.595	10.316	9.485
Espondilitis Anquilosante	5 mg/Kg c/8 sem perfusión IV	50 mg/sem s.c.	40 mg c/2 sem			50 mg c/4 sem	
Costelaño (<60 Kg)	12.159	11.254	11.752			10.316	
Costelaño (>60 Kg)	16.212	11.254	11.752			10.316	
Artritis psoriásica	5 mg/Kg c/8 sem perfusión IV	50 mg/sem s.c.	40 mg c/2 sem			50 mg c/4 sem	
Costelaño (<60 Kg)	12.159	11.254	11.752			10.316	
Costelaño (>60 Kg)	16.212	11.254	11.752			10.316	

DISCOUNTS OBTAINED:

CERTOLIZUMAB:	**20%**
GOLIMUMAB:	**17%**
ADALIMUMAB:	**7%**
ABATACEPT:	**8%**
ETANERCEPT:	**5%**
INFLIXIMAB:	**2%**
TOCILIZUMAB:	**4%**

Alternativas terapéuticas equivalentes:
ejemplos de aplicación

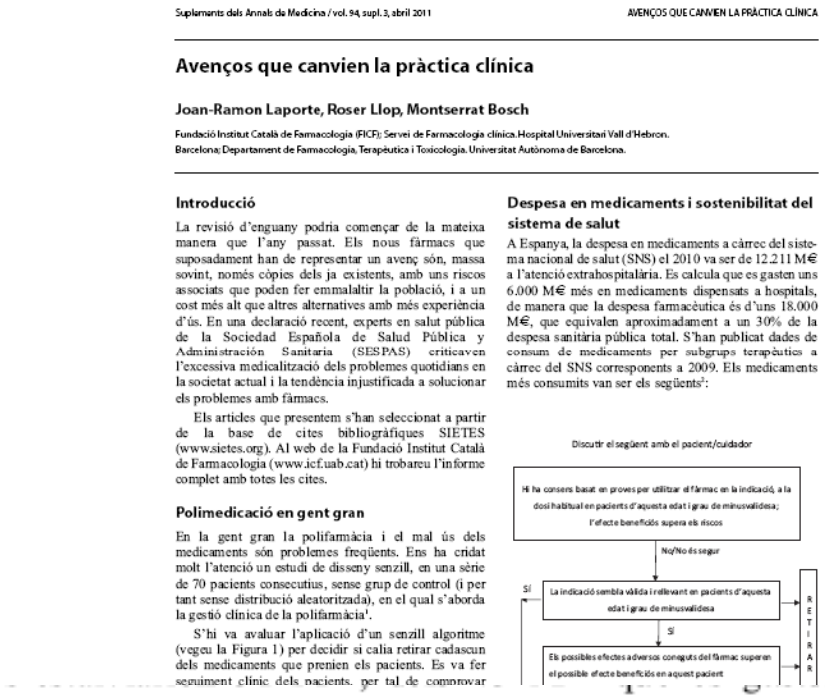
PAÍS VASCO (INFAC 2010)

IBP → omeprazol: ahorro 17,6/28 M€ totales (63%)

Estatinas → simvastatina: ahorro 31M€/43M€ totales (72%)

REINO UNIDO (Moon et al. 2011)

Con ese tipo de sustituciones se ahorrarían centenares de millones de libras.



Suplements dels Annals de Medicina / vol. 94, supl. 3, abril 2011 — AVENÇOS QUE CANVIEN LA PRÀCTICA CLÍNICA

Avenços que canvien la pràctica clínica

Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Montserrat Bosch

Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF); Servei de Farmacologia clínica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona; Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia. Universitat Autònoma de Barcelona.

Introducció

La revisió d'enguany podria començar de la mateixa manera que l'any passat. Els nous fàrmacs que suposadament han de representar un avenç són, massa sovint, només còpies dels ja existents, amb uns riscos associats que poden fer emmalaltir la població, i a un cost més alt que altres alternatives amb més experiència d'ús. En una declaració recent, experts en salut pública de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS) criticaven l'excessiva medicalització dels problemes quotidians en la societat actual i la tendència injustificada a solucionar els problemes amb fàrmacs.

Els articles que presentem s'han seleccionat a partir de la base de cites bibliogràfiques SIETES (www.sietes.org). Al web de la Fundació Institut Català de Farmacologia (www.icf.uab.cat) hi trobareu l'informe complet amb totes les cites.

Polimedicació en gent gran

En la gent gran la polifarmàcia i el mal ús dels medicaments són problemes freqüents. Ens ha cridat molt l'atenció un estudi de disseny senzill, en una série de 70 pacients consecutius, sense grup de control (i per tant sense distribució aleatoritzada), en el qual s'aborda la gestió clínica de la polifarmàcia[1].

S'hi va avaluar l'aplicació d'un senzill algoritme (vegeu la Figura 1) per decidir si calia retirar cadascun dels medicaments que prenien els pacients. Es va fer seguiment clínic dels pacients, per tal de comprovar

Despesa en medicaments i sostenibilitat del sistema de salut

A Espanya, la despesa en medicaments a càrrec del sistema nacional de salut (SNS) el 2010 va ser de 12.211 M€ a l'atenció extrahospitalària. Es calcula que es gasten uns 6.000 M€ més en medicaments dispensats a hospitals, de manera que la despesa farmacèutica és d'uns 18.000 M€, que equivalen aproximadament a un 30% de la despesa sanitària pública total. S'han publicat dades de consum de medicaments per subgrups terapèutics a càrrec del SNS corresponents a 2009. Els medicaments més consumits van ser els següents[2]:

aquest grup[5]. La substitució per equivalents terapèutics no sols permet concentrar el coneixement en les opcions preferibles d'un punt de vista clínic, sinó que a més genera importants estalvis econòmics.

Alternativas terapéuticas equivalentes:

CONCLUSIONES

- El análisis sistematizado de alternativas terapéuticas equivalentes
  - Aporta VALOR CIENTÍFICO-TÉCNICO sobre las comparaciones informales entre fármacos que se dan en la práctica habitual
  - Lanza a la COMPETENCIA a productos que de otra forma son exclusivos, permitiendo ofertas, acuerdos, etc.
  - ANULA el DESPLAZAMIENTO del consumo a fármacos con patente más reciente
- Todo lo anterior permite una verdadera MINIMIZACIÓN DE COSTES: se disminuye el coste de los tratamientos <u>sin afectar a la calidad</u>

GRACIAS

AGRADECIMIENTOS
- Silvia Fénix, Rocío Castaño: colaboración en desarrollo, redacción y aplicación de la Guía, presentación PPT

-- Grupo GHEMA (SAFH), Grupo GÉNESIS (SEFH), Quico Puigventós, Pére Ventayol, Jesús Sierra, Nuria Muñoz, Curro Sierra, Manolo Cárdenas, Esther Márquez y todos los expertos que hicieron aportaciones al borrador.