

## Capítulo III

### Tema C

#### ¿CUÁNDO PODEMOS DECIR QUE UN NUEVO MEDICAMENTO ES UN EQUIVALENTE TERAPÉUTICO?

#### 1-LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA. CONCEPTO

#### 2-TIPOS DE ESTUDIOS PARA DETERMINAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA.

#### 3. EVALUACIÓN DE EVIDENCIAS EN LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA

#### 4-ANEXO:

#### NORMAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE INTERCAMBIO TERAPÉUTICO EN LOS HOSPITALES

En este capítulo solo realizamos una aproximación a como plantear este tema, del que existe pocos artículos publicados. Se exponen algunos conceptos metodológicos y ejemplos. En próximas ediciones se tiene previsto desarrollar con más profundidad este importante tema.

## 1-LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA. CONCEPTO

En general los ensayos clínicos se realizan con el objetivo de demostrar la superioridad del medicamento estudiado respecto al de referencia. Esta superioridad puede ser de eficacia o de seguridad.

Desde el punto de vista de la compañía farmacéutica y de las expectativas de los investigadores que han llevado a cabo el estudio, lo deseable es encontrar evidencias de superioridad del nuevo medicamento. También desde el punto de vista del médico y de los que trabajamos para la salud, las esperanzas están en que el nuevo producto sea superior y permita un avance en la terapia de los pacientes.

Desde el punto de vista de la selección de medicamentos, lo que nos interesa es determinar cuándo un medicamento puede ser clasificado como superior al de referencia y cuándo como equivalente terapéutico.

Este punto de vista tiene interés sobre todo por el concepto de "medicamentos homólogos" dentro de los Programas de Intercambio Terapéutico (PIT) existentes en los hospitales. Dentro de los PIT definimos (ver anexo):

*Equivalente terapéutico:* Fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes

*Medicamento homólogo:* Equivalente Terapéutico que se utiliza indistintamente en función del costo o la disponibilidad.

Diferentes tipos de estudios nos pueden aportar información para definir dos fármacos como equivalentes

## 2-TIPOS DE ESTUDIOS PARA DETERMINAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA.

En el tema A de este capítulo III sobre la validez interna y la aplicabilidad de los ensayos clínicos, se han puesto de manifiesto las dificultades e incertidumbres que conlleva su análisis crítico. La evidencia de equivalencia terapéutica es un tema mucho más complejo. Como expone Greene WL (Ann Intern Med 2000), muchos de los estudios publicados que concluyen que dos opciones terapéuticas son equivalentes, tienen importantes defectos conceptuales o metodológicos. El punto clave a tener en cuenta es que la ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa automáticamente equivalencia terapéutica.

Los siguientes tipos de estudio nos aportan información útil para clasificar dos medicamentos como equivalentes terapéuticos

**-Estudios pragmáticos.**

Estudios de tipo observacional y ensayos clínicos pragmáticos. Los programas de intercambio terapéutico son una realidad en los hospitales y existe abundante bibliografía al respecto. Se publican con frecuencia estudios, la mayoría de tipo observacional y también ensayos clínicos (ver ejemplos en tabla 1 al final del artículo) en que se describen los resultados clínicos derivados de su aplicación práctica. Este tipo de estudios aporta información de gran interés para redactar programas de intercambio de medicamentos que llevan tiempo en el mercado y tienen la ventaja de que se han realizado en un medio asistencial hospitalario similar al nuestro. Sin embargo cuando evaluamos un nuevo fármaco para su inclusión en el hospital, al tratarse de un producto nuevo, se carece de este tipo de estudios y debemos recurrir a otras fuentes de información.

**-Ensayos clínicos directos entre dos opciones con el objetivo de demostrar equivalencia o no inferioridad.**

En los últimos años la investigación se ha centrado en desarrollar nuevos fármacos con un perfil similar a algún fármaco de eficacia probada. Se trata de demostrar ventajas en aspectos secundarios como comodidad de administración, intervalos de dosificación o determinados aspectos de seguridad. Por ello es cada vez mayor el número de ensayos clínicos publicados llamados de equivalencia o de no inferioridad.

**-Ensayos clínicos que comparan cada uno de los medicamentos con un tercer comparador común: placebo u otro fármaco.**

Ocurre cuando el ensayo pivotal compara el medicamento nuevo con un medicamento de referencia C, y al mismo tiempo disponemos de otro ensayo clínico del medicamento similar comparado también con C. El medicamento C o tercer comparador suele ser placebo, aunque a veces puede ser un medicamento de referencia. Como se ha explicado en el capítulo I y dado el sistema de autorización y registros de las Agencias como la EMEA, se da con bastante frecuencia.

**-Ensayos clínicos en que se comparan directamente dos medicamentos con el objetivo de demostrar superioridad de uno de ellos.**

Se trata de la mayoría de ensayos clínicos que se realizan y publican. La cuestión que se nos plantea es qué tipo de evidencias podemos extraer cuando los resultados no demuestran diferencias estadísticas significativas o bien estas diferencias no son relevantes desde el punto de vista clínico.

### **3. EVALUACION DE EVIDENCIAS EN LA EQUIVALENCIA TERAPEUTICA**

Desde un punto de vista práctico podemos enfocar el tema de la siguiente forma:

- A) Ensayos clínicos comparativos que aportan evidencia de equivalencia terapéutica.
- B) Ensayos clínicos diferentes con un tercer comparador común
- C) Ensayos clínicos cuyos resultados muestran diferencias estadísticas pero no se consideran importantes clínicamente.
- D) Ensayos pragmáticos

## A) ENSAYOS CLÍNICOS COMPARATIVOS QUE APORTAN EVIDENCIA DE EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA.

### A-1) Ensayos directos entre dos opciones con el objetivo de demostrar equivalencia o no inferioridad

El método empleado para el diseño de este tipo de estudios es el siguiente (Jones B et al, 1996; Argimon JM 2002) :

*-Definir cuál es la magnitud de la máxima diferencia clínica que el investigador considera no se puede superar para considerar equivalentes los tratamientos, es decir intervalo de valores de diferencia (RAR) entre tratamientos compatible con una diferencia sin importancia clínica.*

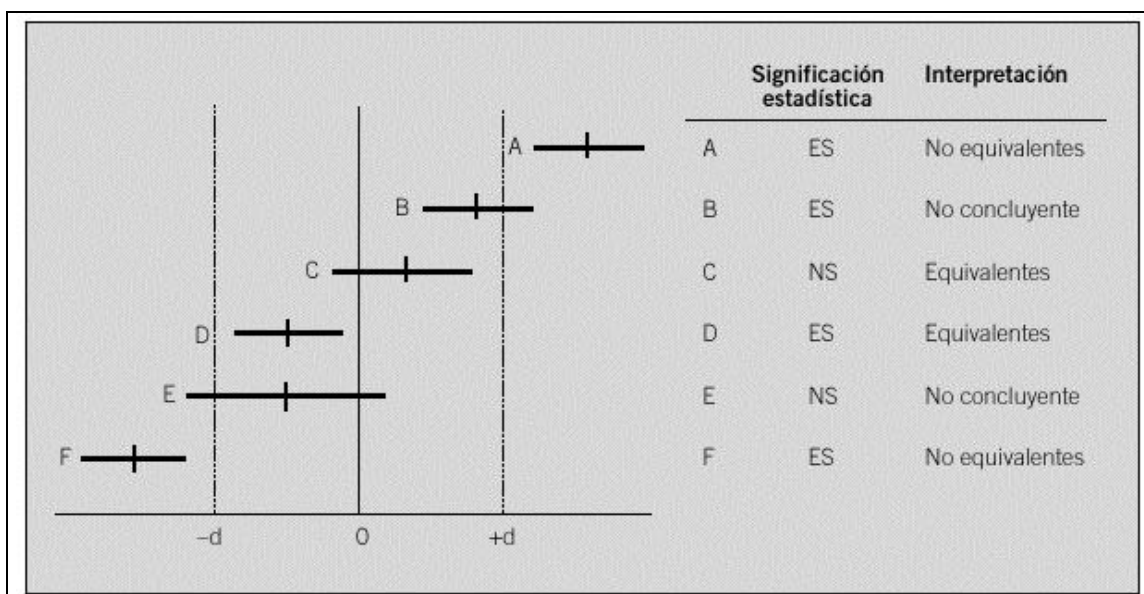
*-Calcular el tamaño muestral adecuado para ello. De esta forma, si existe una diferencia real igual o mayor, el estudio tiene las suficientes garantías ( potencia estadística) para detectarla y descartar la equivalencia terapéutica entre los tratamientos.*

*-Intervalos de confianza. Una vez realizado el estudio que los límites inferior y superior del IC 95% no supere esta diferencia previamente definida.*

Ver como ejemplo, la representación gráfica  $-d$  y  $+d$  es el rango de valores mínimo y máximo compatible con equivalencia terapéutica. Los valores del RAR por encima de  $+d$  indican que uno de los fármacos es superior a otro, los valores de RAR por debajo de  $-d$  indican que uno de los fármacos es inferior al otro. Hay que determinar tanto el valor de RAR como el de su IC95%. En la gráfica los casos C y D **se concluye que son equivalentes** (el IC95% no atraviesa el valor  $+d$  ó el  $-d$ ). Los casos A y F que no lo son. Los casos B y E no son concluyentes ( ya que el IC95% atraviesa el valor  $+d$  ó el  $-d$ ). Como se observa en la gráfica la interpretación es independiente de si el resultado es estadísticamente significativo, es decir que el IC95% del RAR atravesase el cero.

#### **Gráfica 1**

**Ejemplo: Posibles resultados de un estudio que compara dos tratamientos con la finalidad de comprobar su equivalencia.**  $-d$  a  $+d$  es el rango de valores compatible con equivalencia terapéutica, preestablecida por los investigadores. ES: Estadísticamente significativo. NS: estadísticamente no significativo. Ref: Argimon JM Med Clin (Barc) 2002, 118:382-4.



Se describen a continuación algunos ejemplos. En todos los ejemplos se evalúa únicamente la eficacia. (Para poder definirlos como equivalentes terapéuticos tendríamos que evaluar además la seguridad).

**Tabla 1**  
**Ejemplo: Voriconazol vs Anfoterina B deoxicolato en aspergilosis invasora**  
 Hebrecht R. *N Eng J Med* 2002, 347,6: 408-15

**Objetivo primario :** Demostrar la no inferioridad de voriconazol, comparado con Anfotericina B deoxicolato, en la semana 12, en la población por intención de tratar modificada. Se considera voriconazol no inferior si límite inferior del IC 95% de la RAR era superior a -20%.

**Resultado:** RAR: 21,2% (IC95%: +10,4% a +32,9%)... " como el límite inferior del RAR estaba por encima de 0 ( y también por tanto a -20%), se consideró que voriconazol no solo no era inferior a Anfo B deoxicolato, sino que **era superior**"

En el ejemplo 1 se concluye que no hay equivalencia porque el medicamento en estudio es superior (similar a caso A del gráfico).

**Tabla 2**  
**Ejemplo: Caspofungina vs Anfotericina B deoxicolato en candidiasis invasora**  
 Mora-Duarte J *N Eng J Med* 2002; 347:2020-9

**Objetivo primario :** Demostrar la no inferioridad de caspofungina, comparado con Anfotericina B deoxicolato en una variable compuesta de eficacia "favorable". Se considera Caspofungina no inferior si límite inferior del IC 95% de la RAR era superior a -20%. Se estudia en la población por intención de tratar modificada (MITT). Y per protocol (PP)

**Resultado sobre MITT:** RAR: 12,7% ( IC95%: -0,7% a +26,0%). La respuesta es mejor para Caspofungina aunque no hay diferencia estadística significativa (EL IC incluye el valor 0, p=0,09). Como el límite inferior del RAR está por encima de -20% el estudio demuestra que Caspofungina es **al menos equivalente terapéutico** de Anfotericina B y que **puede ser superior**

**Resultado sobre PP:** RAR: 15,4% ( IC95%: +1,1% a +29,7%). La respuesta es mejor para Caspofungina con diferencias estadísticas significativas (EL IC no incluye el valor 0, p=0,03). Como el límite inferior del RAR está por encima de -20% el estudio demuestra que Caspofungina es **al menos equivalente terapéutico** de Anfotericina B y que **puede ser clínicamente superior**.

En el ejemplo 2 el fármaco en estudio es equivalente en eficacia y puede ser superior (en el análisis PP, similar a caso B de la gráfica).

<b>Tabla 3</b> <b>Ejemplo: Tenecteplasa vs Alteplasa en IAM</b> ASSENT-2 investigators: Lancet 1999; 354: 716-22
<i>El ensayo clínico ASSENT-II se diseñó para establecer la equivalencia de eficacia y evaluar la seguridad entre alteplasa y tenecteplasa. Participaron 16949 pacientes de 1021 hospitales y 29 países. Se midió la mortalidad a los 30 días, y las complicaciones hemorrágicas.</i>
<b>Objetivo:</b> <i>Demostrar la no inferioridad de Tenecteplasa comparado con Alteplasa. Se considera Tenecteplasa no equivalente si &gt;1% mortalidad en RAR o &gt;14% de RR. Se estudia en la población por intención de tratar modificada (MITT).</i>
<b>Resultado:</b> <i>RAR: 0,028% (IC90%: -0,55% a +0,61%). RR: 1,004 (IC90%: 0,914-1,104). La respuesta es mejor para Alteplasa aunque no hay diferencia estadística significativa (EL IC incluye e valor 0). Como el límite de los IC del RAR están por debajo del 1% y los del RR del 14% el estudio demuestra que Alteplasa y Tenecteplasa pueden considerarse equivalentes en eficacia.</i>

En el ejemplo 3 son equivalentes en eficacia (similar a caso C del gráfico).

<b>Tabla 4</b> <b>Ejemplo: Voriconazol vs Anfotericina B Liposomal en neutropenia con fiebre</b> Walsh N Eng J Med 2002; 346:225-234
<b>Objetivo primario:</b> <i>Demostrar la no inferioridad de voriconazol, comparado con Anfotericina B liposomal en una variable compuesta de eficacia. Se considera voriconazol no inferior si límites del IC 95% de la RAR estaba dentro del -10%.</i>
<b>Resultado:</b> <i>RAR: -4,5% (IC95%: -10,6% a +1,6%)%. La respuesta es peor para Voriconazol aunque no hay diferencia estadística significativa (EL IC incluye el valor 0). Como además el límite inferior del RAR está justo por debajo de -10% el estudio no consigue demostrar que voriconazol es equivalente terapéutico de Anfotericina B liposomal en la indicación de cobertura de pacientes neutropénicos y puede ser inferior</i>

En el ejemplo 4 no hay equivalencia. En este caso el medicamento en estudio es posiblemente inferior (similar a caso E del gráfico)

Algunas consideraciones:

-Definir la diferencia "d" que consideramos relevante necesita de la opinión de expertos clínicos. Debe definirse como el valor mínimo sin importancia clínica. Este valor en general es mucho menor (ejemplo la mitad) que el empleado en los estudios de superioridad para realizar el cálculo del tamaño de la muestra.

-Estrategias de análisis. El análisis de resultados de un ensayo clínico de superioridad se recomienda que se realice por "intención de tratar". Sin embargo en los ensayos clínicos de equivalencia, para algunos autores es más recomendable comparar solamente los pacientes "per protocol", es decir, que han sido asignados a un grupo, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, que han recibido el tratamiento completo y que han sido seguidos hasta el final del estudio. Con este enfoque aumentarán las diferencias entre tratamientos, lo que dificulta poder concluir que dos tratamientos son

equivalentes. Otros autores indican que está justificado hacer los dos tipos de análisis y si no coinciden, investigar y analizar los subgrupos de pacientes que se han desviado del protocolo.

-A *nivel conceptual*: En un ensayo comparativo de superioridad suponemos que la  $H_0$  es que no hay diferencias entre los dos tratamientos. En un ensayo de equivalencias suponemos que la  $H_0$  es que al menos hay una diferencia “**d**” entre los dos tratamientos



## A-2) Estudios directos entre dos medicamentos con el objetivo de demostrar superioridad pero no encuentran diferencias estadísticas significativas

No es un caso muy habitual pues la mayoría de estudios publicados encuentran diferencias estadísticas significativas, al menos en los resultados principales. Además existe el sesgo de publicación, de manera que muchos de los ensayos clínico con resultados de diferencias estadísticas no significativas no llegan a publicarse.

El punto clave a tener en cuenta en este tipo de ensayos, es que la ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa automáticamente equivalencia terapéutica (ver cuadro).

### **El rechazo de la hipótesis nula :**

*El método estadístico habitual se basa en la utilización de los denominados contrastes de hipótesis, que obligan al investigador a concretar su problema en dos hipótesis (  $H_0$ =nula y  $H_1$ =alternativa). El objetivo es demostrar la existencia de diferencias y por tanto, en relación a las hipótesis planteadas, el rechazo de la hipótesis de igualdad o hipótesis nula ( $H_0$ ).*

*Por convenio, generalmente se acepta que la probabilidad de equivocarse al concluir que hay diferencias (el llamado error de primera especie) es de un 5 % ( $\alpha=0,05$ ). Por otro lado, se establece que la probabilidad de equivocarse al concluir que no existen diferencias entre ambos tratamientos (error de segunda especie) es menos exigente, a menudo del 20 % ( $\beta=0,20$ ) (Ref Gich 1995).*

*Cuando el valor de  $p > 0,05$ , se considera que la probabilidad de que el resultado obtenido sea debido al azar es demasiado elevada y se **concluye que no son estadísticamente significativos**. No se puede concluir que ambas intervenciones son iguales, sino que **no hay suficientes pruebas para afirmar que son diferentes** (Ref Argimon 2002).*

*La falta de significación estadística puede deberse a que el tamaño de la muestra es pequeña, la dispersión de datos elevada y/o la magnitud de la diferencia pequeña*

Al diseñar un estudio de este tipo, los investigadores establecen la **magnitud mínima de la diferencia o asociación que consideran de relevancia clínica** y de acuerdo con ella calculan el **tamaño de la muestra** necesario.

Al finalizar el estudio la interpretación del resultado debe tener en cuenta esta magnitud. Se ha de determinar, por ejemplo, si el RAR obtenido y su IC 95% es superior o no, a dicho valor de relevancia clínica establecido previamente.

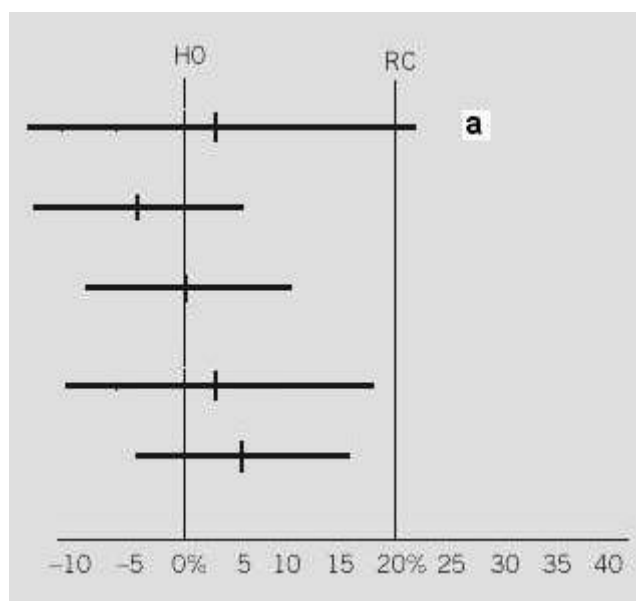
Ver ejemplo en la gráfica :

-El valor de RAR que se considera clínicamente relevante en el ejemplo es 20 %.

-En el primer caso (parte superior (a)) no se presenta diferencias estadísticamente significativas pero no podemos descartar que haya una diferencia clínicamente relevante superior a 20%. El resultado es que

posiblemente la eficacia sea comparable o superponible, pero no se puede ser concluyente (no se puede descartar que sea superior).

-El resto de resultados de la gráfica no muestran diferencias estadísticamente y que además su IC no atraviesa el valor 20 %. Si el tamaño de la muestra se ha calculado respecto a este objetivo, podremos considerar que de existir diferencias, estas serán **de poca entidad clínica** y en la práctica los podemos considerar de eficacia **comparable o equivalente**.



En los análisis de **subgrupos** o en caso de resultados de objetivos secundarios, en general de tamaño muestral menor, se dará una situación similar, en general en este caso los IC 95% serán más amplios y se darán mas situaciones del tipo "no concluyente".

Limitaciones:

Un punto importante es contrastar si la magnitud de la diferencia considerada de relevancia clínica para el cálculo del tamaño muestral, es realmente un valor que según nuestros conocimientos o el conocimiento de expertos en el tema, es adecuada. Mucha veces el tamaño muestral depende de factores como el número de pacientes que se estima es posible reclutar, de los recursos disponibles para realizar el ensayo o de otros factores.

En general en los estudios de superioridad la definición de la magnitud de la diferencia clínicamente importante es bastante superior a la de los estudios de equivalencia (ejemplo x 2). Este hecho además de la naturaleza y objetivos distintos de cada ensayo hace más difícil el ser concluyente. Por ello, el nivel de evidencia aportado por los ensayos clínicos comparativos cuando se

analizan para definir equivalencias, es inferior al de los ensayos diseñados para determinar equivalencia o no inferioridad.

La elección y aplicación de valores de la que van a considerarse de significación clínica de un RAR siempre es difícil. El problema reside en definir qué se entiende por una magnitud no relevante clínicamente. Una orientación sobre cual es la magnitud de un resultado clínicamente significativo, es que al menos debe superar la variabilidad producida en el medio asistencial por la propia característica de la atención sobre un tipo de paciente y enfermedad. Es importante decir que este margen de equivalencia depende de la categoría de la variable. Si es mortalidad el margen es muy estrecho o inadmisible, si hablamos de variables blandas el margen puede ser amplio (hemoglobina glucosilada, glucemias). Es decir, el margen de equivalencia depende de la calidad de la variable.

En un segundo nivel de nuestra estimación podemos sustituir el valor de RAR establecido como aceptable por el que creamos más apropiado, y analizar los resultados del ensayo desde este punto de vista.

En el análisis de subgrupos, también es un factor limitante ya que el número de sujetos en el subgrupo es menor que el establecido para el tamaño muestral del objetivo principal.

En general para dar más robustez a las conclusiones, en este tipo de ensayos, debemos contrastar los resultados con información adicional. Ejemplo, existencia de varios estudios con resultados similares, conclusiones y discusión expresada por los autores del mismo y otras fuentes secundarias.

Ejemplo:

<b>Tabla 5</b>						
<b>Ejemplo: Ensayos clínicos de Atosiban versus estimulantes beta-2. Efectividad superponible en el tratamiento de la amenaza parto prematuro.</b>						
<i>Tres ensayos clínicos publicados (ver tabla siguiente) comparan Atosiban con fármacos adrenérgicos beta estimulantes (Ritodrina, Salbutamol, Terbutalina). Se dispone de un metanálisis que resume los tres estudios anteriores (Moutquin JM et al Br J Obstet Gynaecol 2001).</i>						
<i>El tamaño de la muestra se calculó para detectar un 18 % de aumento de eficacia tocolítica .</i>						
<b>Ensayos clínicos versus estimulantes beta-2</b>						
	Tto de referencia (pac de cada grupo)	Tiempo de eval.	Resultados		P	RAR ( IC 95%)
			Número de mujeres no parto			
			Atosiban	Tto de referencia		
Moutquin ,2000 247 mujeres	Atosiban n=126 Ritodrina n=121	48 h 7 días	84,9% 73,0%	86,8% 76,0%	0,99 0,85	-1,9 % (-10,5% a +6,8%) -3 % (-13,9% a +7,8%)
French/Austr Atosiban invest group 2001 241 mujeres	Atosiban n=119 Salbutamol n= 122	48 h 7 días	93,3% 89,9%	95,0% 90,1%	0,67 0,93	-1,8 % (-7,7% a +4,1%) -0,2 % (-7,8% a +7,3%)
European Atosiban invest group 2001 245 mujeres	Atosiban n=116 Terbutalina n=129	48 h 7 días	86,1% 76,5%	85,3% 67,4%	0,78 0,07	+0,9% (-7,8% a +9,7%) +9,3% (-1,9% a +20,4%)
<b>Sumario de los tres estudios anteriores</b>						

Moutquin. 2001 733 mujeres	Atosiban n=363 Beta adren n=379	48 h 7 días	88,1% 79,7%	88,9% 77,6%	0,99 0,28	-0,8% (-5,4% a +3,8%) +2% (-3,9% a +7,9%)
<b>Resultado:</b>						
<p>-En dos de los estudios se muestra una tendencia a menor efectividad de Atosiban sin sobrepasar el límite definido.</p> <p>-En el tercero, la evaluación a los 7 días con un IC (-1,9% a +20,4%), podría considerarse como no concluyente.</p> <p><b>-Globalmente y los resultados del metanálisis muestran una equivalencia de efectividad de Atosiban y beta-adrenérgicos a los 48 h y a los 7 días.</b></p> <p>(Nota: Ver informe EMEA que confirma estos resultados de efectividad equivalente y al mismo tiempo indica que hay algunas diferencias al analizar por separado la toxicidad y la eficacia.)</p>						
<p>Ref:</p> <p>Moutquin , Am J Obstet Gynecol 2000, 182: 1191-9</p> <p>French/Austr Atosiban invest group , Europ J Obstet Gynecol 2001 98:188-95</p> <p>European Atosiban invest group Acta Obstetr Gybnecol Scand 2001; 80: 413-22</p> <p>Moutquin. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108:133-42</p> <p>Informe EMEA 2000 (CPMP 253/99)</p>						

## B) ENSAYOS CLÍNICOS DIFERENTES PERO CON UN TERCER COMPARADOR COMÚN

Las evidencias son indirectas por la existencia de ensayos de cada medicamento con un tercer comparador. Ocurre cuando el ensayo pivotal compara el medicamento nuevo con un medicamento de referencia C, y al mismo tiempo disponemos de otro ensayo clínico del medicamento similar comparado también con C. El medicamento C o tercer comparador suele ser placebo, aunque a veces puede ser un medicamento de referencia.

En este caso hay que tener en cuenta si los dos ensayos que comparamos se han realizado sobre una muestra de una misma población, o bien se trata de poblaciones con un riesgo base diferente. Dos medicamentos pueden ser igualmente efectivos pero uno puede parecer superior porque se ha empleado en el ensayo sobre una población que responde mejor a la intervención. Ello puede ocurrir por ejemplo si comparamos una estatina empleada en un ensayo en prevención primaria, con otra estatina empleada en prevención secundaria. El RRR y sobre todo el RAR puede ser mucho mayor en los ensayos de prevención secundaria que en el de prevención primaria, independientemente de la estatina estudiada.

En este caso, convendría:

1-Ver si se realizan sobre la misma o similar población e indicación : Ver reclutamiento, criterios de inclusión y exclusión, la llamada tabla 1, las condiciones del tratamiento (dosis, duración) tipo de seguimiento y evaluación.

2-Ver si los resultados del grupo control de cada ensayo son superponibles.

3-Si se cumple el anterior punto, ver si hay diferencias significativas del RAR entre ambos estudios (ver si hay solapamiento de IC 95%), en este caso podemos decir que no hay evidencias de superioridad de uno u otro medicamento, y a nivel práctico hasta no disponer de estudios más concluyentes se pueden **consideran equivalentes**.

También se puede mirar las medidas relativas (RR, OR). En general las medidas relativas (RR, OR) se mantienen más constantes que las absolutas y se confirmará lo obtenido con el RAR.

4- Si hay diferencias significativas entre ambos, ver si la diferencia es clínicamente relevante.

5- Si es sobre distinta población, con factores de riesgo base muy distintos se puede emplear el mismo método. La interpretación debe ser cautelosa, pero si ambos IC se solapan orientan hacia una equivalencia pero la evidencia es mucho más débil.

**Tabla 6**

**Ejemplo: Peg-interferon alfa 2-a vs Peg-interferon alfa 2-b.**

No existen estudios comparativos directos, nos basamos en los ensayos de ambos Peg-interferones vs Interferon alfa 2-b no pegilado

Comparación de los dos preparados de Peg-interferon disponibles. Resultados de comparar con un medicamento común (vs Interferon alfa2-b)

	<b>PEG-Interferón alfa-2-a vs Interferon alfa2-b</b>	<b>PEG-Interferón alfa 2-b vs Interferon alfa2-b</b>
Eficacia	Fried. N Engl J Med 2002;347:975-982.(n=1121)	Manns.Lancet 2001; 358: 958-ñ65. (n=1530)
<b>Respuesta Viral Sostenida</b>	Peginterferón alfa 2a 180mcg/semana+ 1000/1200mg/día ribavirina	Peginterferon alfa 2-b 1,5mcg/Kg/semana+ ribavirina 800mg/día
Global vs IFN	<b>56%</b> vs 44% (p<0.001)	<b>54%</b> vs 47% (p=0.01)
Genotipo 1	<b>46%</b> vs 36% (p=0.01)	<b>42%</b> vs 33% (p=0.02)
Genotipo 2-3	<b>76%</b> vs 61% (p=0.005)	<b>82%</b> vs 79% (p=NS)
Global <2M copias/ml	62% vs 52 % (0,04)	78% vs 56 % (0,01)
Global >2Mcopias/ml	53% vs 41 % (0,003)	42% vs 42 % ( ns)

**Tabla 7:**

**Ejemplo Peg-interferon alfa 2-a vs Peg-interferon alfa 2-b.**

**Cálculo de RAR y de RR con IC.**

Estimaciones aproximadas realizadas con programa EBM calc y redondeos

<b>Variable de eficacia:</b>	<b>RAR (IC95)</b>		<b>RR (IC95)</b>	
	<b>Peg-a vs Int</b>	<b>Peg-b vs Int</b>	<b>Peg-a vs Int</b>	<b>Peg-b vs Int</b>
<b>Respuesta Viral Sostenida</b>				
<b>Global</b>	12%(5-18)	7% (1-13)	0,8(0,7-0,9)	0,9(0,8-1)
Genotipo 1	10 %(2-18)	14%(7-21)	0,8(0,7-1)	0,9(0,8-1)
Genotipo 2 o 3	15%(4-26)	3%(-6 a +12)	0,6(0,4-0,9)	0,8 (0,5-1,33)
<2Mill copias/ml	10 %(0-21)	22%(12-32)	0,8 (0,6-1)	0,5(0,3-0,7)
>2Mill copias/ml	12%(4-20)	0 %(-1 a +1)	0,8(0,7-0,9)	1(0,9-1,1)

**Consideraciones**

Los resultados de los IC se solapan en todos los casos, excepto en el subgrupo de carga viral > 2 mill de copias/ml

Las dosis de ribavirina empleadas en dichos estudios ha sido diferente, por lo que no son totalmente equiparables, habría que revisar también el resto de factores de ambos estudios se han realizado sobre una misma población y con un tipo similar de intervención

Ver si los resultados del grupo control son superponibles. Esto da una idea, no sólo de los resultados, sino del riesgo basal de la población estudiada. Por ejemplo los resultados con los 2 peginterferon alfa, en los que los resultados del grupo control son 44 % y 47% (tienen una diferencia del 3% global, relativamente pequeña) pero en genotipo no 1, es de 61 % y 79 % ( un 18% de diferencia, que puede ser indicativo de poblaciones diferentes ). La comparabilidad de los grupos control es una premisa para poder comparar 2 ensayos.

En este tipo de estudios es difícil llegar a resultados concluyentes de equivalencia terapéutica, pues comparamos estudios de poblaciones diferentes, seguimiento diferentes, etc. Además del estudio en si, y el análisis pormenorizado, debemos tener apoyo de otras fuentes y opiniones.

En general se dispone de fuentes secundarias que exponen de forma razonada las ventajas e inconvenientes de un nuevo medicamento y sobre si aporta o no algo nuevo, y sobre si su eficacia y seguridad es similar. Las editoriales de las revistas, artículos de revisión y las GPC son fuentes que deben consultarse para confirmar las conclusiones del método propuesto.

**C) ENSAYOS CLÍNICOS CUYOS RESULTADOS MUESTRAN DIFERENCIAS ESTADÍSTICAS PERO NO SE CONSIDERAN IMPORTANTES CLÍNICAMENTE.**

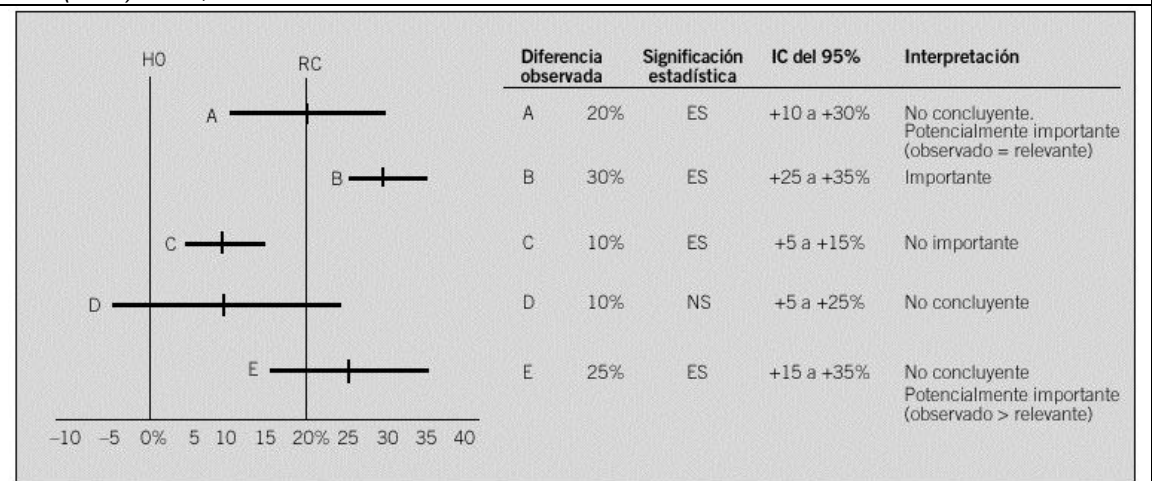
Estudios directos entre dos medicamentos con el objetivo de demostrar superioridad que sí encuentran diferencias estadísticas significativas. Es el caso más habitual, la mayoría de estudios publicados encuentran diferencias estadísticas significativas

El punto clave es valorar si la mayor eficacia mostrada por el nuevo fármaco, además de ser estadísticamente significativa es también clínicamente significativa. Ver si la diferencia es relevante, para ello:

-Hay que establecer a partir de qué valor se considera clínicamente relevante la diferencia. (ejemplo RAR 20 % en la gráfica)

-Ver si la magnitud de la diferencia (RAR) entre los medicamentos estudiados es superior a la considerada de importancia clínica, y ver si los valores límites del IC 95 % de esta diferencia incluyen el valor establecido como clínicamente relevante. Ver ejemplo gráfico

**Gráfica 2.**  
**Resultados hipotéticos de un estudio que compara un tratamiento activo frente a un placebo y utiliza como medidas la diferencia de eficacia (RAR).**  
 Se considera que la mínima RAR relevante clínicamente es del 20 %. ES: Diferencia significativa estadísticamente. NS: No significativa estadísticamente. Ref: Argimon JM Med Clin (Barc) 2002, 118:382-4.



En el caso B, concluimos que un tratamiento es superior al otro desde el punto de vista estadístico y clínico.

En el caso C que es superior desde el punto de vista estadístico pero no se considera importante desde el punto de vista clínico y por tanto que podemos considerarlo que son **equivalentes terapéuticamente**.

El resto de opciones A, E no son concluyentes en cuanto a superioridad, pero dado que no podemos excluir que su IC incluya el valor de mínima relevancia



clínica, tampoco podemos considerarlos como equivalentes terapéuticos. En el caso E posiblemente sea superior uno de los grupos.

## D -ESTUDIOS PRAGMÁTICOS

Los programas de intercambio terapéutico son una realidad en los hospitales y existe abundante bibliografía al respecto. Se publican con frecuencia estudios, la mayoría de tipo observacional, en que se describen los resultados clínicos derivados de su aplicación práctica.

Este tipo de estudios aporta información de gran interés para redactar programas de intercambio de medicamentos que llevan tiempo en el mercado y tienen la ventaja de que se han realizado en un medio asistencial hospitalario similar al nuestro. ( ej ver cuadro)

### *Ejemplos de estudios sobre intercambio terapéuticos en la práctica .*

*Oh T, Franko TG. Implementing therapeutic interchange of intravenous famotidine for cimetidine and ranitidine. Am J Hosp Pharm 1990; 47(7):1547-1551.*

*Frighetto L, Nckoloff D, Jewesson P. Antibiotic therapeutic interchange program. Hosp Formul 1995; 30(93):105.*

*Gutensohn A, Bunz D, Frighetto L, Jewesson P. Outcome of a ceftriaxone/cefotaxime interchange programme in a major teaching hospital. Chemotherapy 1991; 37 Suppl 3:15-21.*

*Chase SL, Peterson AM, Wordell CJ. Therapeutic-interchange program for oral histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonists. Am J Health Syst Pharm 1998; 55(13):1382-1386.*

*Howard RT, Wilson JP, Smeeding JE. Therapeutics interchange of H<sub>2</sub> antagonists, cost savings and impact on outcomes. Hosp Pharm 2000; 35(4):387-392*

*Bollinger KA, Vermeulen LC, Davis SN, Geurkink EA. Comparative effectiveness of low-molecular-weight heparins after therapeutic interchange. Am J Health Syst Pharm 2000; 57(4):368-372.*

*Walters JM, Noel H, Folstad J. Prospective evaluation of the therapeutic interchange of felodipine ER for amlodipine in patients with hypertension. Hosp Pharm 2000; 35:48-51.*

*Clay DR, Bourg MP, Lawrence DB. Outcomes of an omlodipine-to-felodipine therapeutic interchange program. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57:1604-1607.*

*Mason B. Therapeutics Interchange of Lisinopril to Quinapril: Clinical Experience. Hosp Pharm 1996; 31(5):542-544.*

*.Stock AJ, Kofoed L. Therapeutic interchange of fluoxetine and sertraline: experience in the clinical setting [see comments]. Am J Hosp Pharm 1994; 51(18):2279-2281.*

4. Anexo

**NORMAS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA REALIZACIÓN DE  
INTERCAMBIO TERAPÉUTICO EN LOS HOSPITALES (Ref: Página SEFH, manuales  
de procedimiento)**

INTRODUCCIÓN

El Intercambio Terapéutico de fármacos es un procedimiento mediante el cual un medicamento es sustituido por otro de diferente composición, pero del que se espera el mismo o superior efecto terapéutico.

En los hospitales se realiza una selección de los medicamentos en base al perfil de eficacia/seguridad y de coste/efectividad; dicha selección se realiza a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica y queda plasmada en los Formularios o Guías Farmacoterapéuticas (GFT). Pero toda política positiva de medicamentos debe incluir, además, los criterios de actuación ante la prescripción de medicamentos no incluidos en la GFT.

El Intercambio Terapéutico considera la existencia de medicamentos clínicamente equivalentes e intercambiables entre sí, y define cual es el más adecuado para la prescripción según el paciente y en base a la política de medicamentos del hospital. Mediante los Programas de Intercambio Terapéutico se asegura también el uso de la mejor alternativa terapéutica dentro de los fármacos incluidos en la GFT de la institución.

La finalidad de las políticas de medicamentos es favorecer el uso eficiente de los mismos, garantizar su disponibilidad en el lugar y momento oportuno, facilitar el control y uso racional de los mismos y asegurar la mejor alternativa terapéutica.

TERMINOLOGÍA

Equivalente Terapéutico:                   Fármaco diferente en su estructura química del original, pero del que se espera un efecto terapéutico y un perfil de efectos adversos similares cuando se administra a un paciente a dosis equivalentes.

Intercambio Terapéutico:                Sustitución de un fármaco diferente químicamente del prescrito, pero considerado equivalente terapéutico o mejor alternativa terapéutica, en base a un protocolo previamente establecido y aceptado.

Programa de Intercambio Terapéutico:   Documento consensado para la prescripción y dispensación de fármacos susceptibles de intercambio terapéutico según la información científica disponible y en base a un procedimiento previamente establecido.

Medicamento homólogo:                 Equivalente Terapéutico que se utiliza indistintamente en función del costo o la disponibilidad.

ACTUACIONES A CONTEMPLAR EN UN PROGRAMA DE INTERCAMBIO TERAPÉUTICO

Las actuaciones que debe contemplar un Programa de Intercambio Terapéutico se puede clasificar en:

1. Sustitución de fármacos por la alternativa terapéutica incluida en la Guía Farmacoterapéutica, adaptando dosis y pauta de tratamiento.
2. Suspensión de fármacos que no han mostrado eficacia en ensayos clínicos o que carecen de interés terapéutico en pacientes ingresados.
3. Continuación de tratamiento con fármacos que no es aconsejable modificar.

ASPECTOS A CONSIDERAR PARA ESTABLECER LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA:

Para que se pueda llevar a cabo un Intercambio Terapéutico hay que tener en cuenta aspectos de equivalencia farmacológica, las características del paciente en el que se va a aplicar y aspectos intrínsecos que permitan el cambio.

La consideración de un medicamento como Equivalente Terapéutico en un programa de Intercambio Terapéutico, requiere una valoración detallada y secuencial de los siguientes aspectos:

- 1-Los fármacos deben pertenecer al mismo grupo o clase farmacológica
- 2-Estar aprobados formalmente para las mismas indicaciones y usos terapéuticos.
- 3-Haber demostrado eficacia clínica equivalente o una diferencia no considerada clínicamente importante en el paciente atendido en el hospital.
- 4-Seguridad equivalente para el paciente atendido en el hospital.
- 5-Valoración de los datos farmacocinéticos, dosis y pautas de administración, condiciones de inicio y finalización del tratamiento, y otros aspectos que hagan posible establecer una posología equivalente, y un intercambio seguro entre los mismos.

#### CRITERIOS MÍNIMOS PARA REALIZAR INTERCAMBIO TERAPÉUTICO EN EL HOSPITAL

Todo Programa de Intercambio Terapéutico debe cumplir los siguientes criterios de calidad:

1. El Intercambio Terapéutico se realizará en base a un documento consensuado previamente con los equipos clínicos que lo van a aplicar: cada grupo terapéutico debe ser revisado, discutido y aceptado por los clínicos especialistas en este tema.
2. El Documento debe estar supervisado y aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del centro.
3. La aplicación del Programa de Intercambio Terapéutico se debe realizar en base a unos Procedimientos Normalizados de Trabajo previamente establecidos y disponibles por escrito.
4. Se debe hacer una difusión adecuada del Programa de Intercambio Terapéutico para que sea conocido, y debe estar a disposición de los facultativos que lo requieran.
5. El médico prescriptor debe ser responsable de su aplicación y, en cualquier caso, debe ser informado de una sustitución en un tiempo razonable que debe constar en los procedimientos establecidos.
6. El farmacéutico ha de poder tener acceso a la historia clínica y la información analítica del paciente en el caso de que se necesite para realizar un política de intercambio terapéutico.
7. Se debe realizar una evaluación continuada del grado de implantación, eficacia, seguridad y aceptación del Programa de Intercambio Terapéutico.
8. Se debe realizar un seguimiento y registro de los pacientes a los que se aplica Intercambio Terapéutico, así como de las reacciones adversas que pudieran ser atribuidas a su aplicación.
9. El Programa de Intercambio Terapéutico se debe actualizar de forma periódica en base a nuevos datos publicados; en el documento se debe hacer constar la fecha y los autores del mismo.
10. Los Programas de Intercambio Terapéutico deben contemplar la posibilidad de realizar excepciones al mismo, que deben quedar registradas para su estudio.

#### CONSIDERACIÓN FINAL

El sistema de Formularios y Programas de Intercambio Terapéutico constituyen herramientas disponibles para mejorar la terapéutica del paciente y, su uso contribuye a mejorar la gestión de los recursos farmacéuticos, y proporcionar a nuestros pacientes la terapia más eficaz y costo efectiva.

El Intercambio Terapéutico se debe enmarcar en una selección de fármacos adecuada en una institución con una Comisión de Farmacia y Terapéutica activa, encargada de la selección de medicamentos, divulgación de información para su correcto uso, promoción de protocolos y guías de utilización de fármacos y seguimiento de sus resultados. Y, así planteado, el Intercambio Terapéutico se concibe, no como el cambio a otro fármaco, sino cambiar al fármaco sobre el que más evidencia existe de su efectividad y seguridad.

4. Aplicación del concepto de fármacos homólogos, mediante el cual se utilizan indistintamente los medicamentos considerados equivalentes terapéuticos en función del coste y la disponibilidad.

*Es importante decir que no es igual "Equivalente Terapéutico" que "Intercambio Terapéutico". Que dos medicamentos sean equivalentes no significa que sean intercambiables. Puede que se puedan utilizar en una indicación de forma indistinta con resultados similares, pero otra cosa es que, una vez iniciado el tratamiento se puedan cambiar (por ejemplo por razones de retirada y escalada de dosis). Por eso en los PIT se describe como actuar en cada caso. La equivalencia terapéutica y el concepto de "Medicamento homólogo" es muy útil para la gestión, pero no para la clínica, que es lo que incorpora el intercambio terapéutico.*

*Mientras que para que un medicamento se pueda hacer "Intercambio Terapéutico" es necesario pertenecer a la misma clase farmacológica, no es así para establecer la equivalencia terapéutica. Es decir, un medicamento puede ser equivalente a otro y no ser de la misma clase.*

**Referencias:**

*Song F et al: Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from publisher meta analyses. BMJ 2003, 326:427-7*

*Mc Alister et al: Drug class effects in Users Guide to the medical literature. 2B3 pp415-31. AMA ed 2002*

*Greene WL et al: Claims of equivalence in medical research. Are they supported by the evidence? Ann Intern Med 2000, 132:715-22*

*Jones B et al: Trials to asses equivalence: the importance of rigorous methods. BMJ 1996; 313: 36-39*

*Delgado O et al: Programa de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario. Rev Clin Esp 2000; 200: 261-70*

*Puigventós F et al: Intercambio terapéutico. Bonal J et al ed . Farmacia hospitalaria. Doyma 3ª ed 2002*

*Ventayol P et al : Programas de intercambio terapéutico en el hospital. El Farmacéutico hospitales 2002; 131: 42-48*

*Comisión de Farmacia y Terapéutica Hospital Son Dureta. Programa de equivalentes terapéuticos 3ed 2001.*

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

*Argimon JM: La ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica. Med Clin (Barc) 2002, 118: 701-3*

*Gich I: Probando la hipótesis nula. Investigación clínica y bioética 1995; 16: 15-16*

