

## Capítol III

### Tema C

#### **QUAN PODEM DIR QUE UN NOU MEDICAMENT ÉS UN EQUIVALENT TERAPÈUTIC?**

**1- L'EQUIVALÈNCIA TERAPÈUTICA. CONCEPTE**

**2-TIPUS D'ESTUDIS PER DETERMINAR EQUIVALÈNCIA TERAPÈUTICA**

**3- AVALUACIÓ D'EVIDÈNCIES EN L'EQUIVALÈNCIA TERAPEUTICA**

**4- ANNEX:**

**NORMES I PROCEDIMENTS PER A LA REALITZACIÓ D'INTERCANVI TERAPÈUTIC ALS HOSPITALS**

En aquest capítol realitzam una aproximació de com s'ha de plantejar aquest tema, ja que hi ha pocs articles que en parlin. S'exposen alguns conceptes metodològics i exemples. En pròximes edicions es té previst desenvolupar amb més profunditat aquest important tema.



## 1- L'EQUIVALÈNCIA TERAPÈUTICA. CONCEPTE

En general els assaigs clínics es realitzen amb l'objectiu de demostrar la superioritat del medicament estudiat respecte al de referència. Aquesta superioritat pot ser d'eficàcia o de seguretat.

Des del punt de vista de la companyia farmacèutica i de les expectatives dels investigadors que han dut a terme l'estudi, el que es desitja és trobar evidències de superioritat del nou medicament. També des del punt de vista del metge i dels qui treballam per a la salut, les esperances són que el nou producte sigui superior i que permeti un avenç en la teràpia dels pacients.

Des del punt de vista de la selecció de medicaments, el que ens interessa és determinar quan un medicament pot ser classificat com a superior al de referència i quan pot ser classificat com a equivalent terapèutic.

Aquest punt de vista té interès sobretot pel concepte de "medicaments homòlegs" dins els Programes d'Intercanvi Terapèutic (PIT) en els hospitals. Tal com es detalla en el quadre annex al final del document, en els PIT definim:

*Equivalent terapèutic:* fàrmac diferent en la seva estructura química de l'original, del qual s'espera un efecte terapèutic i un perfil d'efectes adversos similars quan s'administra a un pacient a dosis equivalents

*Medicament homòleg:* equivalent terapèutic que s'utilitza indistintament en funció del cost o la disponibilitat.

Diferents tipus d'estudis ens poden aportar informació per definir dos fàrmacs com a equivalents.

## 2-TIPUS D'ESTUDIS PER DETERMINAR L'EQUIVALÈNCIA TERAPÈUTICA

En el tema A d'aquest capítol III sobre la validesa interna i l'aplicabilitat dels assaigs clínics, s'han posat de manifest les dificultats i les incerteses que comporta la seva anàlisi crítica. L'evidència d'equivalència terapèutica és un tema molt més complex. Com exposa Greene WL( Ann Intern Med 2000), molts dels estudis publicats que conclouen que dues opcions terapèutiques són equivalents tenen importants defectes conceptuals o metodològics. El punt clau que s'ha de tenir en compte és que l'absència de significació estadística en un assaig clínic no significa automàticament equivalència terapèutica.

Els següents tipus d'estudi ens aporten informació útil per classificar dos medicaments com a equivalents terapèutics

### - Estudis pragmàtics

Estudis de tipus observacional i assaigs clínics pragmàtics. Els programes d'intercanvi terapèutic són una realitat als hospitals i existeix abundant bibliografia sobre aquest tema. Amb freqüència es publiquen estudis, la majoria de tipus observacional, i també assaigs clínics (vegeu

els exemples de la taula 1 al final de l'article en els quals es descriuen els resultats clínics derivats de la seva aplicació pràctica. Aquests tipus d'estudis aporten informació de gran interès per redactar programes d'intercanvi de medicaments que ja fa temps que són al mercat i que tenen l'avantatge que s'han realitzat en un medi assistencial hospitalari similar al nostre. Tanmateix quan avaluam un nou fàrmac per a la seva inclusió a l'hospital, com que es tracta d'un producte nou, no s'han fet aquests tipus d'estudis i hem de recórrer a altres fonts d'informació.

**- Assaigs clínics directes entre dues opcions amb l'objectiu de demostrar l'equivalència o la no-inferioritat**

En els últims anys, la investigació s'ha centrat en desenvolupar nous fàrmacs amb un perfil similar a algun fàrmac d'eficàcia provada. Es tracta de demostrar avantatges en aspectes secundaris com, per exemple, la comoditat d'administració, els intervals de dosificació o determinats aspectes de seguretat. Per això és cada vegada major el nombre d'assaigs clínics publicats amb el nom d'equivalència o de no-inferioritat.

**- Assaigs clínics que comparen cada un dels medicaments amb un tercer element comparatiu comú: un placebo o un altre fàrmac**

Quan l'assaig pivot compara el medicament nou amb un medicament de referència C, i alhora disposam d'un altre assaig clínic d'un medicament similar comparat també amb C. El medicament C, o tercer element comparatiu, sol ser un placebo, encara que, de vegades, pot ser un medicament de referència. Com s'ha explicat en el capítol I, i a causa del sistema d'autorització i de registre de les Agències com l'EMEA, aquests tipus d'assaigs són bastant freqüents.

**- Assaigs clínics en els quals es comparen directament dos medicaments amb l'objectiu de demostrar la superioritat d'un d'ells**

Es tracta de la majoria d'assaigs clínics que es realitzen i publiquen. La qüestió que se'ns planteja és quin tipus d'evidències podem extreure quan els resultats no demostren diferències estadístiques significatives o bé quan aquestes diferències no són rellevants des del punt de vista clínic.

### **3- AVALUACIÓ D'EVIDÈNCIES EN L'EQUIVALÈNCIA TERAPEUTICA**

Des d'un punt de vista pràctic podem enfocar el tema de la següent forma:

- A) Assaigs clínics comparatius que aporten evidència d'equivalència terapèutica.
- B) Assaigs clínics diferents amb un tercer element comparatiu comú.
- C) Assaigs clínics els resultats dels quals mostren diferències estadístiques però no es consideren importants clínicament.
- D) Assaigs pragmàtics.

## A. ASSAIGS CLÍNICS COMPARATIUS QUE APORTEN EVIDÈNCIA D'EQUIVALÈNCIA TERAPÈUTICA.

### A-1 Assaigs directes entre dues opcions amb l'objectiu de demostrar l'equivalència o la no-inferioritat

El mètode emprat per al disseny d'aquest tipus d'estudis és el següent (Jones B et al, 1996; Argimon JM 2002):

- *Definir quina és la magnitud de la màxima diferència clínica* que l'investigador considera que no es pot superar per considerar equivalents els tractaments, és a dir, l'interval de valors de diferència (RAR) entre els tractaments, compatible amb una diferència sense importància clínica.

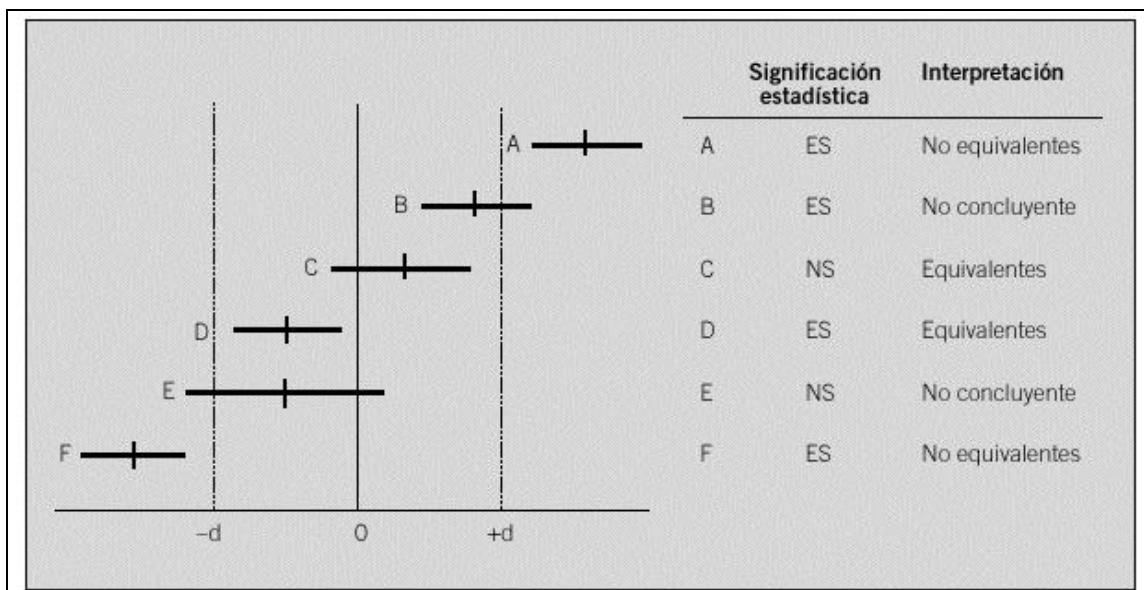
- *Calcular la grandària de la mostra adequada per això*, d'aquesta forma, si existeix una diferència real, igual o major, l'estudi té les suficients garanties (potència estadística) per detectar-la i descartar l'equivalència terapèutica entre els tractaments.

- *Intervals de confiança*. Una vegada realitzat l'estudi es comprova que els límits inferior i superior de l'IC 95% no superin aquesta diferència prèviament definida.

Vegeu com a exemple, la representació gràfica. El rang de valors mínim i màxim compatible amb equivalència terapèutica és de  $-d$  i  $+d$ . Els valors de la RAR per sobre de  $+d$  indiquen que un dels fàrmacs és superior a l'altre, els valors de la RAR per sota de  $-d$  indiquen que un dels fàrmacs és inferior a l'altre. Cal determinar tant el valor de la RAR com el del seu IC95%. A la gràfica els casos C i D **són concloents d'equivalència** (l'IC95% no travessa el valor  $+d$  o el  $-d$ , i es troba entre els seus límits). Els casos A i F no ho són (l'IC95% no travessa el valor  $+d$  o el  $-d$ , i es troba fora dels seus límits). Els casos B i E no són concloents (ja que l'IC95% travessa el valor  $+d$  o el  $-d$ ). Com s'observa a la gràfica la interpretació és independent de si el resultat és estadísticament significatiu, és a dir, que l'IC95% de la RAR travessa el zero.

#### **Gràfic 1.**

**Exemple: possibles resultats d'un estudi que compara dos tractaments amb la finalitat de comprovar la seva equivalència.**  $-d$  a  $+d$  és el rang de valors compatible amb equivalència terapèutica, preestablerta pels investigadors. ES: Estadísticament Significatiu. NS: Estadísticament No Significatiu. Ref.: Argimon JM Med Clin (Barc) 2002, 118:382-4.



A continuació es descriuen alguns exemples, en els quals s'avalua únicament l'eficàcia. Per poder-los definir com a equivalents terapèutics hem d'avaluar també la seguretat.

**Taula 1**

**Exemple: Voriconazole versus Anfotericina B deoxicolat i aspergil·losi invasora**

Hebrecht R. N Eng J Med 2002, 347,6: 408-15

**Objectiu:** demostrar la no-inferioritat del Voriconazole, comparat amb l'Anfotericina B deoxicolat, en la setmana 12, a la població per intenció de tractar modificada. Es considera el Voriconazole no inferior si el límit inferior de l'IC 95% de la RAR és superior a -20%.

**Resultat:** RAR, 21,2% (IC95%: +10,4% a +32,9%). "... com que el límit inferior de la RAR estava per sobre de 0 ( i també, per tant, a -20%), es va considerar que el Voriconazole no només no era inferior a l'Anfotericina B deoxicolat, sinó que **era superior**"

A l'exemple 1 es conclou que no hi ha equivalència perquè el medicament en estudi és superior (similar al cas A del gràfic).

**Taula 2**

**Exemple: Caspofungina versus Anfotericina B deoxicolat en candidiasi invasora**

Mora-Duartej N Eng J Med 2002; 347:2020-9

**Objectiu:** demostrar la no-inferioritat de la Caspofungina comparada amb l'Anfotericina B deoxicolat en una variable composta d'eficàcia "favorable". Es considera la Caspofungina no inferior si el límit inferior de l' IC 95% de la RAR és superior a -20%. S'estudia a la població per intenció de tractar modificada (MITT) i per protocol (PP).

**Resultat sobre MITT:** RAR, 12,7% ( IC95%: -0,7% a +26,0%). La resposta és millor per a Caspofungina encara que no hi ha diferència estadística significativa (l'IC inclou el valor 0, p=0,09). Com que el límit inferior de la RAR és per damunt de -20%, l'estudi demostra que la Caspofungina és **com a mínim equivalent terapèutic** d'Anfotericina B i que **pot ser superior**.

**Resultat sobre PP:** RAR, 15,4% ( IC95%: +1,1% a +29,7%). La resposta és millor per a la Caspofungina amb diferències estadístiques significatives (L'IC no inclou el valor 0, p=0,03). Com que el límit inferior de la RAR és per damunt de -20%, l'estudi demostra que la Caspofungina és **com a mínim equivalent terapèutic** d'Anfotericina B i que **pot ser clínicament superior**.

A l'exemple 2 el fàrmac en estudi és equivalent en eficàcia i pot ser superior (a l'anàlisi PP, similar al cas B de la gràfica).

**Taula 3.**

**Exemple: Tenecteplasa versus Alteplasa en IAM**

ASSENT-2 investigadors: Lancet 1999; 354: 716-22

L'assaig clínic ASSENT-II es va dissenyar per establir l'equivalència d'eficàcia i avaluar la seguretat entre l'Alteplasa i la Tenecteplasa. Hi van participar 16.949 pacients de 1.021 hospitals i 29 països. Es va mesurar la mortalitat als 30 dies i les complicacions hemorràgiques.

**Objectiu:** demostrar la no-inferioritat de la Tenecteplasa comparada amb l'Alteplasa. Es considera la Tenecteplasa no equivalent si **>1% mortalitat en la RAR o >14% de l'RR**. S'estudia a la població per intenció de tractar modificada (MITT).

**Resultat:** RAR, 0,028% (IC90%: -0,55% a +0,61%). RR: 1,004 (IC90%: 0,914-1,104). La resposta és millor per a l'Alteplasa encara que no hi ha diferència estadística significativa (l'IC inclou el valor 0). Com que el límit dels IC de la RAR són per sota de l'1% i els de l'RR del 14%, l'estudi demostra que l'Alteplasa i la Tenecteplasa es poden **considerar equivalents en eficàcia**.

A l'exemple 3 són equivalents en eficàcia (similar al cas C del gràfic).

**Taula 4.**

**Exemple: Voriconazole versus Anfotericina B Liposomal en neutropènia amb febre**

Walsh N Eng J Med 2002; 346:225-234

**Objectiu:** demostrar la no-inferioritat del Voriconazole, comparat amb l'Anfotericina B liposomal en una variable composta d'eficàcia. Es considera el Voriconazole no inferior si els límits de l'IC **95% de la RAR estan dins del -10%**.

**Resultat:** RAR, -4,5% (IC95%: -10,6% a +1,6%). La resposta és pitjor per al Voriconazole encara que no hi ha diferència estadística significativa (l'IC inclou el valor 0). Com que, a més, el límit inferior de la RAR és just per sota de -10%, l'estudi **no aconsegueix demostrar que el Voriconazole és equivalent terapèutic de l'Anfotericina B liposomal a la indicació de cobertura de pacients neutropènics i que pot ser inferior**.

A l'exemple 4 no hi ha equivalència. En aquest cas el medicament en estudi és possiblement inferior (similar al cas E del gràfic).

Algunes consideracions:

- *Definir la diferència "d"* que consideram rellevant necessita l'opinió d'experts clínics. S'ha de definir com el valor mínim sense importància clínica. Aquest valor, en general, és molt menor (per exemple: la meitat) que el que s'usa als estudis de superioritat per realitzar el càlcul de la grandària de la mostra.

- *Estratègies d'anàlisi.* L'anàlisi de resultats de superioritat d'un assaig clínic es recomana que es realitzi per "intenció de tractar". Tanmateix en els assaigs clínics d'equivalència, per a alguns autors és més recomanable comparar només els pacients "per protocol", és a dir, que han estat assignats a un grup, que compleixen els criteris d'inclusió i exclusió, que han rebut el tractament complet i que els han seguit fins al final de l'estudi. Amb aquest enfocament augmentaran les diferències entre els tractaments, la qual cosa dificulta poder concloure que dos tractaments són equivalents. Altres autors indiquen que és

justificat fer els dos tipus d'anàlisi i, si no coincideixen, investigar i analitzar els subgrups de pacients que s'han desviat del protocol.

- *A nivell conceptual:* en un assaig comparatiu de superioritat suposam que l' $H_0$  és que no hi ha diferències entre els dos tractaments. En un assaig d'equivalències suposam que l' $H_0$  és que almenys hi ha una diferència " $d$ " entre els dos tractaments.



## A-2 Estudis directes entre dos medicaments amb l'objectiu de demostrar la superioritat, però que no troben diferències estadístiques significatives

No és un cas molt habitual ja que la majoria d'estudis publicats troben diferències estadístiques significatives, almenys en els resultats principals. A més existeix el biaix de publicació, de manera que molts dels assaigs clínics amb resultats de diferències estadístiques no significatives no s'arriben a publicar.

El punt clau que s'ha de tenir en compte en aquests tipus d'assaigs és que l'absència de significació estadística en un assaig clínic no significa automàticament equivalència terapèutica (vegeu quadre).

### **El rebuig de la hipòtesi nul·la:**

*El mètode estadístic habitual es basa en la utilització dels denominats contrastos d'hipòtesi, que obliguen l'investigador a concretar el seu problema en dues hipòtesis ( $H_0$ =nul·la i  $H_1$ =alternativa). L'objectiu és demostrar l'existència de diferències i, per tant, en relació amb les hipòtesis plantejades, el rebuig de la hipòtesi d'igualtat o hipòtesi nul·la ( $H_0$ ).*

*Per conveni, generalment s'accepta que la probabilitat d'equivocar-se en concloure que hi ha diferències (l'anomenat error de primera espècie) és d'un 5% ( $\alpha=0,05$ ). D'altra banda, s'estableix que la probabilitat d'equivocar-se en concloure que no hi ha diferències entre ambdós tractaments (error de segona espècie) és menys exigent, sovint del 20% ( $\beta=0,20$ ) (Ref Gich 1995).*

*Quan el valor de  $p > 0,05$ , es considera que la probabilitat que el resultat obtingut sigui a causa de l'atzar és massa elevada i es **conclou que no són estadísticament significatius**. No es pot concloure que ambdues intervencions són iguals, sinó que **no hi ha suficients proves per afirmar que són diferents** (Ref Argimon 2002).*

*La falta de significació estadística pot ser a causa que la grandària de la mostra és petita, la dispersió de dades elevada i/o la magnitud de la diferència petita.*

En dissenyar un estudi d'aquest tipus, els investigadors estableixen la **magnitud mínima de la diferència o associació que consideren de rellevància clínica** i d'acord amb ella calculen la **grandària de la mostra** necessària.

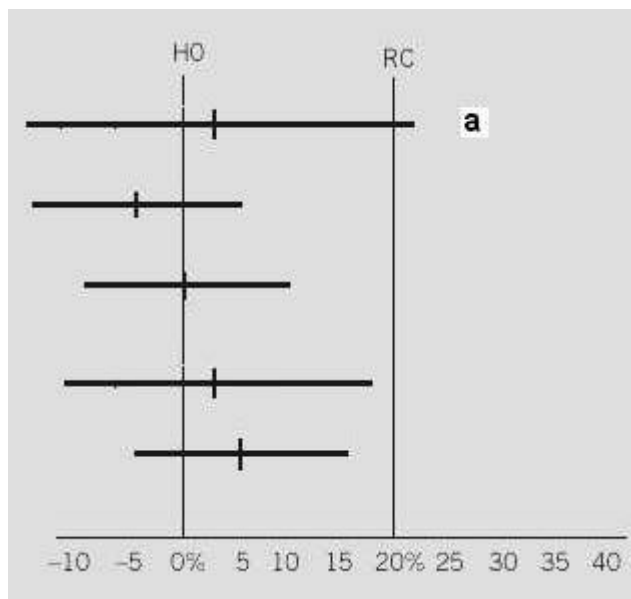
En finalitzar l'estudi la interpretació del resultat ha de tenir en compte aquesta magnitud. S'ha de determinar, per exemple, si el RAR obtingut i el seu IC 95% és superior o no a l'esmentat valor de rellevància clínica establert prèviament.

Vegeu l'exemple de la gràfica:

- El valor de la RAR que es considera clínicament rellevant en l'exemple és d'un 20%.
- En el primer cas, part superior (a), no es presenten diferències estadísticament significatives però no podem descartar que hi hagi una diferència clínicament rellevant superior al 20%. El resultat és que

possiblement l'eficàcia sigui comparable o similar, però no és pot ser concloent ( no es pot descartar que sigui superior).

La resta de resultats de la gràfica no mostren diferències estadístiques, i a més, el seu IC no travessa el valor del 20%. Si la grandària de la mostra s'ha calculat respecte a aquest objectiu, podem considerar que en el cas de que existeixin diferències, aquestes han de ser **de poca entitat clínica**, i a la pràctica les podem considerar **d'eficàcia comparable o equivalent**.



A les anàlisis dels **subgrups** o en el cas de resultats d'objectius secundaris, freqüentment amb una grandària de la mostra menor, s'ha de donar una situació similar. En general en aquest cas els IC 95% han de ser més amplis i s'han de donar més situacions del tipus "no concloent".

Limitacions:

Un punt important és contrastar si la magnitud de la diferència, considerada de rellevància clínica per al càlcul de la grandària de la mostra, és realment un valor adequat, segons els nostres coneixements o els coneixements d'experts en el tema. Moltes vegades la grandària de la mostra depèn de factors com el número de pacients que s'estima que és possible reclutar, dels recursos disponibles per realitzar l'assaig o d'altres factors.

En general, en els estudis de superioritat la magnitud de la diferència clínicament important és bastant superior a la dels estudis d'equivalència (exemple x2). Aquest fet, a més de la naturalesa i els objectius diferents de cada assaig, fa més difícil ser concloent. Alhora, el nivell d'evidència aportat pels assaigs clínics comparatius, quan s'analitzen per a definir equivalències, és inferior al dels assaigs clínics dissenyats per a determinar equivalència o no inferioritat.

L'elecció i aplicació dels valors que s'han de considerar de significació clínica d'una RAR sempre és difícil. El problema rau en definir què s'entén per una magnitud no rellevant clínicament. Una orientació sobre quina és la magnitud d'un resultat clínicament significatiu és que, almenys, ha de superar la variabilitat produïda en el medi assistencial per la pròpia característica de l'atenció sobre un tipus de pacient i malaltia.

És important dir que aquest marge d'equivalència depèn de la categoria de la variable. Si és de mortalitat, el marge és molt estret o inadmissible; si parlem de variables lleus el marge pot ser ampli (hemoglobina glicosilada, glucèmies), és a dir, el marge d'equivalència depèn de la qualitat de la variable.

En un segon nivell de la nostra estimació, podem substituir el valor RAR establert com acceptable pel que creiem més adient, i analitzar els resultats del assaig des d'aquest punt de vista.

A l'anàlisi dels subgrups, també és un factor que limita que el nombre de subjectes en el subgrup sigui menor que l'establert per a la grandària de la mostra de l'objectiu principal.

En general per a donar més solidesa a les conclusions, en aquest tipus d'assaigs, hem de contrastar els resultats amb informació adicional. Exemple, existència de varis estudis amb resultats similars, conclusions i discussió expressada pels autors, i altres fonts secundaries.

**Taula 5**

**Exemple: Assaigs clínics d'Atosiban versus estimulants beta-2. Efectivitat d'Atosiban superposable o inferior**

Tres assaigs clínics publicats (vegeu taula següent) comparen l'Atosiban amb fàrmacs adrenèrgics beta estimulants (Ritodrina, Salbutamol, Terbutalina). Es disposa d'una metanàlisi que suma els tres estudis anteriors (Moutquin JM et al Br J Obstet Gynaecol 2001)

La grandària de la mostra es va calcular per a detectar un 18% d'augment d'eficàcia tocolítica

**Assaigs clínics versus estimulants beta-2**

	Tract. de referència (pacients de cada grup)	Temps de l'avaluació.	Resultats Nombre de dones no part		P	RAR ( IC 95%)
			Atosiban	Tract. de referència		
Moutquin ,2000 247 dones	Atosiban n=126 Ritodrina n=121	48 h 7 diess	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 dones	Atosiban n=119 Salbutamol n= 122	48 h 7 diess	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 dones	Atosiban n=116 Terbutalina n=129	48 h 7 diess	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>Sumari dels tres estudis anteriors</b>						
Moutquin. 2001 733 dones	Atosiban n=363 Beta adren n=379	48 h 7 dies	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%)

**Resultats:**

-Dos dels estudis mostren una tendència a menor efectivitat d'Atosiban sense sobrepassar el límit definit.

-En el tercer, l'avaluació als 7 dies amb un IC (-1,9% a +20,4%), podria considerar-se com no conclouent.

**-Globalment i els resultats de la metanàlisi mostren una equivalència d'efectivitat d'Atosiban i beta-adrenèrgics a les 48 h i als 7 dies.**

(Nota: Vegeu informe EMEA que confirma aquests resultats d'efectivitat equivalent i al mateix temps indica que hi ha algunes diferències a l'analitzar per separat la toxicitat i l'eficàcia.)

Ref:

Moutquin, Am J Obstet Gynecol 2000, 182: 1191-9

French/Austr Atosiban invest group, Europ J Obstet Gynecol 2001 98:188-95

European Atosiban invest group Acta Obstetr Gynecol Scand 2001; 80: 413-22

Moutquin. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108:133-42

Informe EMEA 2000 (CPMP 253/99)

## B) ASSAIGS CLÍNICS DIFERENTS PERÒ AMB UN TERCER ELEMENT COMPARATIU COMÚ

Les evidències són indirectes per l'existència d'assaigs de cada medicament amb un tercer element comparatiu. Es presenten quan l'assaig pivot compara el medicament nou amb un medicament de referència C, i alhora disposam d'un altre assaig clínic del medicament similar comparat també amb C. El medicament C o tercer element comparatiu sol ser un placebo encara que, de vegades, pot ser un medicament de referència.

En aquest cas s'ha de tenir en compte si els dos assaigs que comparam s'han realitzat sobre una mostra d'una mateixa població o bé es tracta de poblacions amb un risc base diferent. Dos medicaments poden ser igualment efectius però un pot semblar superior perquè s'ha emprat en l'assaig sobre una població que respon millor a la intervenció. Això pot ocórrer, per exemple, si comparam una estatina emprada en un assaig en prevenció primària amb una altra estatina emprada en prevenció secundària. L'RRR i sobretot la RAR pot ser molt major en els assaigs de prevenció secundària que en el de prevenció primària, independentment de l'estatina estudiada.

En aquest cas, convindria:

- 1- Veure si es realitzen sobre la mateixa població i indicació o sobre una de similar : veure el reclutament, els criteris d'inclusió i d'exclusió, l'anomenada taula 1, les condicions del tractament (dosi, durada), el tipus de seguiment i d'avaluació.
- 2- Cal veure si els resultats del grup control de cada assaig són superposables.
- 3- Si es compleixen els punts anteriors, s'ha de veure si hi ha diferències significatives de la RAR entre ambdós estudis (veure si hi ha superposició d'IC 95%), si n'hi ha podem dir que no existeixen evidències de superioritat d'un o un altre medicament i, a nivell pràctic, fins que no es facin estudis més concloents es poden **considerar equivalents**. També es poden mirar les mesures relatives (RR, OR). En general les mesures relatives (RR, OR) es mantenen més constants que les absolutes i confirmen el resultat obtingut amb la RAR.
- 4- Si hi ha diferències significatives entre ambdós estudis, s'ha de veure si la diferència és clínicament rellevant.
- 5- Si l'estudi es fa sobre població diferent, amb factors de risc base molt diferents, es pot emprar el mateix mètode. La interpretació ha de ser cautelosa; però, si ambdós IC s'encobreixen, orienten cap una equivalència però l'evidència és molt més feble.

**Taula 6**

**Exemple: Peg-interferó alfa 2-a versus Peg-interferó alfa 2-b. Taula 1**

No existeixen estudis comparatius directes, ens basam en els assaigs d'ambdós Peg-Interferons versus Interferó alfa 2-b no pegilat

Comparació dels dos preparats de Peg-Interferó disponible. Resultats de comparar amb un medicament comú (versus Interferó alfa2-b)

	<b>PEG-Interferó alfa-2-a versus Interferó alfa2-b</b>	<b>PEG-Interferó alfa 2-b versus Interferó alfa2-b</b>
<b>Eficàcia Resposta Viral Sostinguda</b>	Fried. N Engl J Med 2002;347:975-982. (n=1121) Peginterferó alfa 2 A 180mcg/setmana+ 1000/1200 mg/dia Ribavirina	Manns.Lancet 2001; 358: 958-ñ65. (n=1530) Peginterferon alfa 2-b 1,5mcg/Kg/setmana+ Ribavirina 800 mg/dia
Global versus IFN	<b>56% versus 44% (p &lt;0.001)</b>	<b>54% versus 47% (p=0.01)</b>
Genotip 1	<b>46% versus 36% (p=0.01)</b>	<b>42% versus 33% (p=0.02)</b>
Genotip 2-3	<b>76% versus 61% (p=0.005)</b>	<b>82% versus 79% (p=NS)</b>
Global <2 M còpies/ml	62% versus 52% (0,04)	78% versus 56% (0,01)
Global >2 M còpies/ml	53% versus 41% (0,003)	42% versus 42% ( ns)

**Taula 7**

**Exemple: Peg-Interferó alfa 2-a versus Peg-Interferó alfa 2-b.**

Càlcul de la RAR i de l'RR amb IC.

Estimacions aproximades realitzades amb el programa EBM calc i arrodoniments

Variable d'eficàcia: <b>Resposta Viral Sostinguda</b>	RAR (IC95)		RR (IC95)	
	<b>Peg-a versus Int</b>	<b>Peg-b versus Int</b>	<b>Peg-a versus Int</b>	<b>Peg-b versus Int</b>
<b>Global</b>	12%(5-18)	7% (1-13)	0,8(0,7-0,9)	0,9(0,8-1)
Genotip 1	10 %(2-18)	14%(7-21)	0,8(0,7-1)	0,9(0,8-1)
Genotip 2 o 3	15%(4-26)	3%(-6 a +12)	0,6(0,4-0,9)	0,8 (0,5-1,33)
<2 Mill còpies/ml	10 %(0-21)	22%(12-32)	0,8 (0,6-1)	0,5(0,3-0,7)
>2 Mill còpies/ml	12%(4-20)	0 %(-1 a +1)	0,8(0,7-0,9)	1(0,9-1,1)

**Consideracions**

Els resultats dels IC se superposen en tots els casos, excepte en el subgrup de càrrega viral > 2 mill de còpies/ml.

Les dosis de Ribavirina emprades en els esmentats estudis han estat diferent, per la qual cosa no són totalment equiparables, s'hauria de revisar també si els factors d'ambdós estudis s'han realitzat sobre una mateixa població i amb un tipus similar d'intervenció.

Cal veure si els resultats del grup de control són superposables. Això dona una idea, no només dels resultats, sinó del risc basal de la població estudiada. Per exemple els resultats amb els dos Peginterferons alfa, en els quals els resultats del grup control són del 44% i del 47% (tenen una diferència del 3% global, relativament petita) però en genotip núm. 1 és del 61% i del 79% ( un 18% de diferència, que pot ser indicatiu de poblacions diferents ). És necessari que els grups de control es puguin comparar, és una premissa per poder comparar els dos assaigs.

En aquests tipus d'estudis és difícil arribar a resultats concloents d'equivalència terapèutica, ja que es comparen estudis de poblacions diferents, seguiment diferents, etc. A més de l'estudi en si i l'anàlisi detallada, hem de tenir el suport d'altres fonts i opinions.

En general, es disposa de fonts secundàries que exposen, de forma raonada, els avantatges i els inconvenients d'un nou medicament, si aporta o no alguna cosa nova i sobre si la seva eficàcia i seguretat són similars. Les editorials de les revistes, els articles de revisió i les GPC són fonts que s'han de consultar per confirmar les conclusions del mètode proposat.

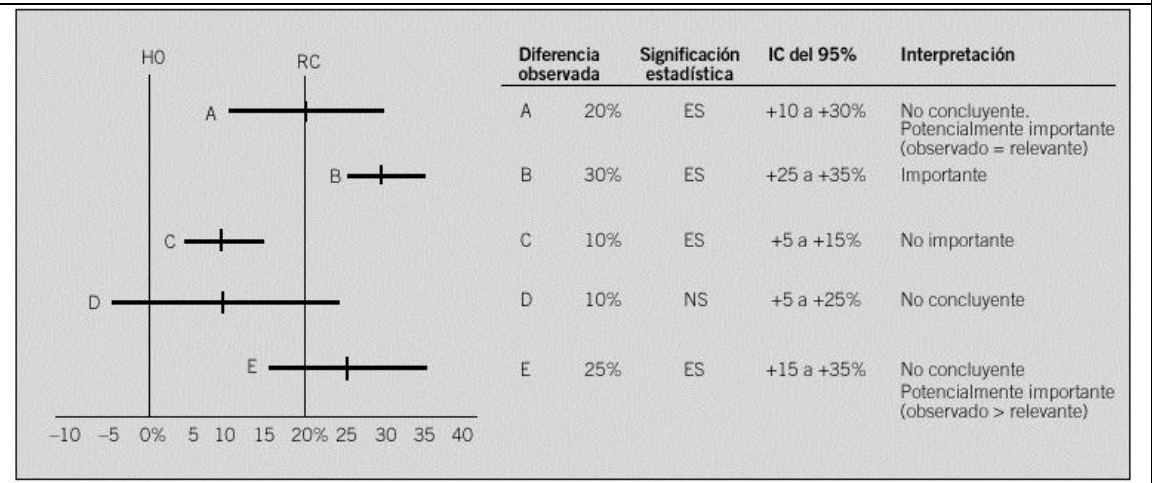
**C) ASSAIGS CLÍNICS ELS RESULTATS DELS QUALS MOSTREN DIFERÈNCIES ESTADÍSTIQUES PERÒ NO ES CONSIDEREN IMPORTANTS CLÍNICAMENT**

Són estudis directes que es fan entre dos medicaments amb l'objectiu de demostrar la superioritat si es troben diferències estadístiques significatives. És el cas més habitual, la majoria d'estudis publicats troben diferències estadístiques significatives.

El punt clau és valorar si la major eficàcia mostrada pel nou fàrmac, a més de ser estadísticament significativa, és també clínicament significativa. Cal veure si la diferència és rellevant, per a això:

- S'ha d'establir a partir de quin valor la diferència es considera clínicament rellevant (exemple RAR del 20% a la gràfica).
- S'ha de veure si la magnitud de la diferència (RAR), entre els medicaments estudiats, és superior a la considerada d'importància clínica, i veure si els valors límits de l'IC 95% d'aquesta diferència inclouen el valor establert com a clínicament rellevant. Vegeu l'exemple gràfic.

**Exemple. Resultats hipotètics d'un estudi que compara un tractament actiu davant un placebo i utilitza com a mesures la diferència d'eficàcia (RAR).**  
 Es considera que la mínima RAR rellevant clínicament és del 20%. ES: diferència significativa estadísticament. NS: no significativa estadísticament. Ref.: Argimon JM Med Clin (Barc) 2002, 118:382-4.



En el cas B arribam a la conclusió que un tractament és superior a l'altre des del punt de vista estadístic i clínic.

En el cas C, que és superior des del punt de vista estadístic però no es considera important des del punt de vista clínic i, per tant, podem considerar que són **equivalents terapèuticament**.

La resta d'opcions A i E no són concloents quant a superioritat; però, com que no podem excloure que el seu IC inclogui el valor de mínima rellevància clínica, tampoc no podem considerar-los com a equivalents terapèutics. En el cas E possiblement sigui superior un dels grups.



## D) EN ESTUDIS PRAGMÀTICS

Els programes d'intercanvi terapèutic són una realitat als hospitals i existeix abundant bibliografia sobre aquest tema. Amb freqüència es publiquen estudis, la majoria de tipus observacional, en què es descriuen els resultats clínics derivats de la seva aplicació practica.

Aquests tipus d'estudis aporten informació de gran interès per redactar programes d'intercanvi de medicaments que ja fa temps que són al mercat i tenen l'avantatge que s'han realitzat en un medi assistencial hospitalari similar al nostre (ex: vegeu quadre).

### **Exemples d'estudis sobre intercanvi terapèutics en la pràctica**

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, 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. Annex

**NORMES I PROCEDIMENTS PER A LA REALITZACIÓ  
D'INTERCANVI TERAPÈUTIC ALS HOSPITALS (Pàgina SEFH, manuals de  
procediments)**

INTRODUCCIÓ

L'Intercanvi Terapèutic de fàrmacs és un procediment que consisteix en substituir un medicament per un altre de diferent composició, però del qual s'espera un efecte terapèutic igual o superior.

Als hospitals es realitza una selecció dels medicaments a partir del perfil d'eficàcia/seguretat i de cost/efectivitat; l'esmentada selecció es realitza a través de la Comissió de Farmàcia i Terapèutica i queda plasmada als Formularis o Guies Farmacoterapèutiques (GFT). Però tota la política positiva de medicaments ha d'incloure, a més, els criteris d'actuació davant de la prescripció de medicaments no inclosos en la GFT.

L'Intercanvi Terapèutic considera l'existència de medicaments clínicament equivalents i intercanviables entre si, i defineix quin és el més adequat per a la prescripció segons el pacient i a partir de la política de medicaments de l'hospital. Mitjançant els Programes d'Intercanvi Terapèutic s'assegura també l'ús de la millor alternativa terapèutica dins dels fàrmacs inclosos en la GFT de la institució.

La finalitat de les polítiques de medicaments és afavorir-ne l'ús eficient, garantir-ne la disponibilitat al lloc i en el moment oportú, facilitar-ne el control i l'ús racional i assegurar-ne la millor alternativa terapèutica.

TERMINOLOGIA

Equivalent Terapèutic: Fàrmac diferent en la seva estructura química de l'original, però del qual s'espera un efecte terapèutic i un perfil d'efectes adversos similars quan s'administra a un pacient a dosis equivalents.

Intercanvi Terapèutic: Substitució d'un fàrmac diferent químicament del prescrit, però considerat equivalent terapèutic o millor alternativa terapèutica, a partir d'un protocol prèviament establert i acceptat.

Programa d'Intercanvi Terapèutic: Document consensuat per a la prescripció i dispensació de fàrmacs susceptibles d'intercanvi terapèutic segons la informació científica disponible i a partir d'un procediment establert prèviament.

Medicament homòleg: Equivalent Terapèutic que s'utilitza indistintament en funció del cost o de la disponibilitat.

ACTUACIONS QUE S'HAN DE PREVEURE EN UN PROGRAMA D'INTERCANVI TERAPÈUTIC

Les actuacions que ha de preveure un Programa d'Intercanvi Terapèutic es poden classificar en:

1. Substitució de fàrmacs per l'alternativa terapèutica inclosa a la Guia Farmacoterapèutica, i s'ha d'adaptar la dosi i la pauta del tractament.
2. Suspensió de fàrmacs que no han mostrat eficàcia en assaigs clínics o que no tenen interès terapèutic en pacients ingressats.
3. Continuació de tractament amb fàrmacs que no és aconsellable modificar.

ASPECTES QUE S'HAN DE CONSIDERAR PER ESTABLIR L'EQUIVALÈNCIA TERAPÈUTICA:

Perquè es pugui dur a terme un Intercanvi Terapèutic s'han de tenir en compte aspectes d'equivalència farmacològica, les característiques del pacient al qual s'ha d'aplicar i els aspectes intrínsecs que permeten el canvi.

La consideració d'un medicament com a Equivalent Terapèutic en un programa d'Intercanvi Terapèutic requereix una valoració detallada i seqüencial dels següents aspectes:

- 1-Els fàrmacs han de pertànyer al mateix grup o classe farmacològica.
- 2-Han d'estar aprovats formalment per a les mateixes indicacions i usos terapèutics.
- 3-Han d'haver demostrat eficàcia clínica equivalent o una diferència no considerada clínicament important en el pacient atès a l'hospital.
- 4-Seguretat equivalent per al pacient atès a l'hospital.
- 5-Valoració de les dades farmacocinètiques, de la dosi i de les pautes d'administració, de les condicions d'inici i d'acabament del tractament, i d'altres aspectes que facin possible establir una posologia equivalent i un intercanvi segur.

#### CRITERIS MÍNIMS PER REALITZAR INTERCANVI TERAPÈUTIC A L'HOSPITAL

El Programa d'Intercanvi Terapèutic ha de complir els següents criteris de qualitat:

1. L'Intercanvi Terapèutic s'ha de realitzar a partir d'un document consensuat prèviament amb els equips clínics que l'han d'aplicar: cada grup terapèutic s'ha de revisar, discutir i acceptar pels clínics especialistes en aquest tema.
2. El Document ha d'estar supervisat i aprovat per la Comissió de Farmàcia i Terapèutica del centre.
3. L'aplicació del Programa d'Intercanvi Terapèutic s'ha de realitzar a partir d'uns Procediments Normalitzats de Treball establerts prèviament i disponibles per escrit.
4. S'ha de fer una difusió adequada del Programa d'Intercanvi Terapèutic perquè sigui conegut, i ha d'estar a disposició dels facultatius que el requereixin.
5. El metge prescriptor ha de ser responsable de la seva aplicació i, en qualsevol cas, ha de ser informat d'una substitució en un temps raonable que ha de constar en els procediments establerts.
6. El farmacèutic ha de poder tenir accés a la història clínica i a la informació analítica del pacient en el cas que es necessiti per realitzar un políptica d'intercanvi terapèutic.
7. S'ha de realitzar una avaluació continuada del grau d'implantació, eficàcia, seguretat i acceptació del Programa d'Intercanvi Terapèutic.
8. S'ha de fer un seguiment i un registre dels pacients als quals s'ha d'aplicar l'Intercanvi Terapèutic, així com de les reaccions adverses que puguin ser atribuïdes a la seva aplicació.
9. El Programa d'Intercanvi Terapèutic s'ha d'actualitzar de forma periòdica a partir de noves dades publicades; al document s'hi ha de fer constar la data i els autors.
10. Els Programes d'Intercanvi Terapèutic han de preveure la possibilitat de realitzar-ne excepcions que han de quedar registrades per al seu estudi.

#### CONSIDERACIÓ FINAL

El sistema de Formularis i Programes d'Intercanvi Terapèutic constitueixen eines disponibles per millorar la terapèutica del pacient, i el seu ús contribueix a millorar la gestió dels recursos farmacèutics, i a proporcionar als nostres pacients la teràpia més eficaç i cost/efectiva.

L'Intercanvi Terapèutic s'ha d'emmarcar en una selecció de fàrmacs adequada en una institució amb una Comissió de Farmàcia i Terapèutica activa, encarregada de la selecció de medicaments, divulgació d'informació per al seu ús correcte, promoció de protocols i guies d'utilització de fàrmacs i seguiment dels resultats. I, plantejat d'aquesta manera, l'Intercanvi Terapèutic es concep, no com el canvi a un altre fàrmac, sinó canviar el fàrmac sobre el qual hi ha més evidència d'efectivitat i seguretat.

4. Aplicació del concepte de fàrmacs homòlegs, mitjançant el qual s'utilitzen indistintament els medicaments considerats equivalents terapèutics en funció del cost i de la disponibilitat.

*És important dir que no és igual "Equivalent Terapèutic" que "Intercanvi Terapèutic". Que dos medicaments siguin equivalents no significa que siguin intercanviables. Pot ser que es puguin utilitzar en una indicació de forma indiferent amb resultats similars, però una altra cosa és que, una vegada iniciat el tractament es puguin canviar (per exemple per raons de retirada i escalada de dosi). Per això en els PIT es descriu com s'ha d'actuar en cada cas. L'equivalència terapèutica i el concepte de "medicament homòleg" és molt útil per a la gestió, però no per a la clínica, que és la que incorpora l'intercanvi terapèutic.*

*Mentre que perquè un medicament pugui fer "Intercanvi Terapèutic" és necessari pertànyer a la mateixa classe farmacològica, i és així per establir l'equivalència terapèutica. És a dir, un medicament pot ser equivalent a un altre i no ser de la mateixa classe.*

**Referències:**

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

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

*Greene WL et al: Claims of equivalence in medical research. Llauri 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.*

*Comissió de Farmàcia i Terapèutica Hospital Son Dureta. "Programa d'equivalents terapèutics" 3 ed 2001.*

*Argimon JM. "El intervalo de confianza, un poco más que un valor de significación estadística". Med Clin (Barna) 2002; 118:382-4.*

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

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

