



COMPARACIONES INDIRECTAS

Comparación indirecta sencilla con la calculadora de Wells (método de Bucher)

GENESIS



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



De: M^a Dolores Cantudo Cuenca y Emilio Jesús Alegre del Rey. Informe Génesis sobre terapias biológicas en artritis psoriásica; 2014.

COMPARACIÓN INDIRECTA

Se realizó una búsqueda de los ensayos clínicos publicados para cada uno de los fármacos estudiados (con indicación aprobada en AP) con los siguientes criterios de inclusión (basándonos en las características de autorización):

- Ensayo clínico randomizado, doble-ciego, controlado con placebo que evalúe eficacia en artritis psoriásica.
- Duración mínima del estudio 24 semanas.
- Inclusión de pacientes con AP. Si existen pacientes con AP y psoriasis, los criterios de inclusión deben ser claramente diferenciados.
- Pacientes con respuesta inadecuada a FAME, de 3 a 5 articulaciones afectadas, tratamiento concomitante con MTX, corticosteroides orales (si dosis equivalente a < 10 mg/día de prednisona), no tratamiento con anti-TNF previo ni con FAME concomitante (a excepción de MTX).

Se utilizaron los términos MeSH: "Arthritis, Psoriatic".

La búsqueda: "Arthritis, Psoriatic" AND *adalimumab*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 13 resultados, de los cuales seleccionamos cinco (por criterios de inclusión)(18)(19)(20)(21)(22). Cuatro de ellos fueron excluidos por tratarse de extensiones del estudio ADEPT(18).

La búsqueda: "Arthritis, Psoriatic" AND *etanercept*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 17 resultados, de los cuales seleccionamos dos(23)(24) (por criterios de inclusión). Uno de ellos (24) fue posteriormente excluido por duración menor a 24 semanas.

La búsqueda: "Arthritis, Psoriatic" AND *infliximab*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo 19 resultados, de los cuales seleccionamos cinco (25)(26)(27)(28)(29)(por criterios de inclusión). Cuatro estudios fueron excluidos por tratarse de extensiones del estudio IMPACT. (25)

La búsqueda: "Arthritis, Psoriatic" AND *golimumab*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo cinco resultados, de los cuales seleccionamos tres(30)(31)(32). Dos estudios fueron excluidos por tratarse de extensiones del estudio GO-REVEAL(30)

La búsqueda: "Arthritis, Psoriatic" AND *ustekinumab*, con límite *Randomized Controlled Trial*, obtuvo cinco resultados, de los cuales seleccionamos uno(33).

Una vez finalizada esta búsqueda bibliográfica, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA, concede la opinión positiva a *certolizumab* en nueva indicación para artritis psoriásica, por tanto se incluye en esta revisión para su análisis el ensayo pivotal (RAPID-PsA)(34).



Tabla comparativa características de los ensayos de los fármacos objeto de estudio.

		ADEPT (Adalimumab)	Mease et al (Etanercept)	IMPACT-2 (Infliximab)	GO-REVEAL (Golimumab)	PSUMMIT 1 (Ustekinumab)	RAPID-PsA (Certolizumab pegol)
Número pacientes totales		289	205	200 *	405	615	409
Criterios de inclusión		Edad >18 años, moderada o grave PsA, al menos 3 articulaciones afectadas, inadecuada respuesta o intolerancia a AINE.	Edad >18 años, PsA al menos 3 articulaciones afectadas, inadecuada respuesta o intolerancia a AINE.	PsA con >5 articulaciones afectadas and CRP >15 mg/l y/o rigidez matutina >45 minutos; inadecuada respuesta a FAME o AINE.	PsA con al menos 3 articulaciones afectadas, con inadecuada o insuficiente respuesta a FAME o AINE.	Edad >18 años, PsA con >5 articulaciones afectadas and CRP > 3 mg/L, con inadecuada o insuficiente respuesta a FAME o AINE.	Edad >18 años, PsA al menos 3 articulaciones afectadas, >= 1 tratamiento previo con FAME
Terapia previa anti-TNF		Citado como criterio de exclusión.	No citado como criterio de exclusión, pero los pacientes con terapia anti-TNF previa no fueron incluidos	Citado como criterio de exclusión.	Citado como criterio de exclusión, también se excluyen pacientes con efalizumab y rituximab previo.	Citado como criterio de exclusión, también se excluyen pacientes con efalizumab y natalizumab previo.	Se incluyen pacientes con y sin anti-TNF previo; realizan un análisis por subgrupos para las variables más relevantes.
Tratamiento concomitante aceptado		MTX Dosis bajas corticosteroides	MTX Dosis bajas corticosteroides	MTX Dosis bajas corticosteroides	MTX Dosis bajas corticosteroides	MTX Dosis bajas corticosteroides y AINE	MTX, sulfasalazina, leflunomida. Dosis bajas corticosteroides
EFICACIA	Principal	ACR20 en semana 12	ACR20 en semana 12	ACR20 en semana 14	ACR20 en semana 14	ACR20 en semana 24	ACR20 en semana 12
	Secundaria	ACR20 semana 24 ACR50 y ACR70, PsARC, HAQ, SF-36 y PASI50 and PASI75 en semanas 12 y 24	ACR20 semana 24, ACR50, ACR70, PsARC, PASI50, PASI75, HAQ, SF-36 en semanas 12 y 24	ACR20 semana 24, ACR50, ACR70, PsARC, PASI50, PASI75, duración rigidez matutina (minutos), dactilitis, SF-36 en semana 24	ACR20 en semana 24, ACR50, ACR70, HAQ, PASI, PsARC, DAS28, SF-36 y nivel PCR en semana 14 y 24	ACR50, ACR70, HAQ, PASI, PsARC, DAS28, SF-36 en semana 24	ACR20 semana 24, ACR50, ACR70, PsARC, PASI50, PASI75, HAQ en semana 24
SEGURIDAD	Principal	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos	Eventos adversos
	Secundaria	Examen físico, pruebas de laboratorio	Infecciones, suspensión de tratamiento, pruebas de laboratorio	Pruebas de laboratorio	Pruebas de laboratorio	Infecciones, suspensión de tratamiento	Infecciones, suspensión de tratamiento, defunción
Seguimiento		24 semanas	24 semanas	24 semanas	24 semanas	24 semanas	24 semanas



Tabla. Resumen de las características de la población de ensayo.

	ADEPT		Mease et al		IMPACT-2		GO-REVEAL			PSUMMIT 1			RAPID-PsA		
Número de pacientes	Adalimumab N= 151	Placebo N=162	Etanercept N=101	Placebo N=104	Infliximab N=100	Placebo N=100	Golimumab		Placebo N=113	Ustekinumab		Placebo N=206	Certolizumab		Placebo N=136
							50mg N=146	100mg N=146		45mg N=205	90mg N=204		200mg Q2W	400mg Q4W	
Edad (años):media (SD)	48,6 (12.5)	49.2 (11.1)	47.6 (18-76)a	47.3 (21-73)a	47.1 (12.8)	46.5 (11.3)	45.7 (10.7)	48.2 (10.9)	47.0 (10.6)	48.0 (39-55)a	47.0 (38.5-54.0)a	48.0 (39-57)a	48.2 (12.3)	47.1 (10.8)	47.3 (11.1)
Masculino (%)	56	55	57	45	71	51	61	59	61	52	57	52	46.4	45.9	41.9
Duración de PsA (años): media(SD)	9.8 (8.3)	9.2 (8.7)	9.0(-)a	9.2(-)a	8.4 (7.2)	7.5 (7.8)	7.2 (6.8)	7.7 (7.8)	7.6 (7.9)	3.4 (1.2-9.2)a	4.9 (1.7-8.3)a	3.6 (1.0-9.7)a	9.6 (8.5)	8.1 (8.3)	7.9 (7.7)
Duración de psoriasis (años):media(SD)	17.2 (12.0)	17.1 (12.6)	18.3(-)a	19.7(-)a	16.2 (11.0)	16.8 (12.0)	-	-	-	12.0 (4.1-22.2)a	14.1 (5.4-22.4)a	13.1 (5.3-23.5)a	-	-	-
Número de FAMES previos: media	1.5	1.5	1.6	1.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Concomitant therapies during study (%)															
Corticosteroides	-	-	19	15	15	10	13	18	17	17.6	13.7	15.5	-	-	-
AINEs	-	-	88	83	71	73	75	75	78	76.1	74.0	73.3	-	-	-
MTX	51	50	45	49	47	45	49	47	48	48.3	49.5	46.6	63.8	65.2	61.8
TJC:media (SD)	23.9 (17.3)	25.8 (18.0)	20.4(-)	22.1(-)	24.6 (14.1)	25.1 (13.3)	24.0 (17.1)	22.5 (15.7)	21.9 (14.7)	18.0 (12-28)a	20.0 (12-32)a	22.0 (13-33)a	21.5 (15.3)	19.6 (14.8)	19.9 (14.7)
SJC:media (SD)	14.3 (12.2)	14.3 (11.1)	15.9(-)	15.3(-)	13.9 (7.9)	14.4 (8.9)	14.1 (11.4)	12.0 (8.4)	13.4 (9.8)	10.0 (7-15)a	10.0 (7-16)a	12.0 (8-19)a	11.0 (8.8)	10.5 (7.5)	10.4 (7.6)
HAQ (0-3):media (SD)	1.0 (0.6)	1.0 (0.7)	1.1(-)	1.1(-)	1.1 (0.6)	1.1 (0.6)	-	-	-	1.3 (0.8-1.8)a	1.3 (0.8-1.6)a	1.3 (0.8-1.8)a	1.3 (0.7)	1.3 (0.6)	1.3 (0.7)
PASI score(0-72): media(SD)	7.4 (6.0)	8.3 (7.2)	-	-	11.4 (12.7)	10.2 (9.0)	9.8 (8.6)	11.1 (9.5)	8.4 (7.4)	7.1 (3.3-15.3)a	8.4 (4.8-14.7)a	8.8 (4.4-14.3)a	7.0 (0.6-72.0)a	8.1 (0.6-51.8)a	7.1 (0.3-55.2)a



Tabla. Variables de eficacia en ensayos pivotaes de los fármacos estudiados (24 semanas).

Variables medidas en semana 24	ADEPT		Mease		IMPACT 2		GO-REVEAL			PSUMMIT			RAPID-PsA	
	A N=151	P N=162	E N=101	P N=104	I N=100	P N=100	G 50mg N=146	P N=113	G100 mg N=146	U45 N=205	P N=206	U90 N=204	C N=219	P N=110
ACR20	57%	15%	50%	13%	54%	16%	52%	12%	61%	42.2%	22.8%	49.5%	60.3%*	26.4%
RAR IC 95%	42% (32.4 a 51.6)		37% (25.4 a 48.6)		38% (25.9 a 50.1)		40% (29.9 a 50.1)		49% (39.1 a 58.9)	20% (11.8 a 28.5)		27% (-17.8 a 35.6)	33.9% (23.4 a 44.4)	
ACR50	39%	6%	37%	4%	41%	4%	32%	4%	38%	24.9%	8.7%	27.9%	41.6%*	14.5%
RAR IC 95%	33% (24.4 a 41.6)		33% (22.9 a 43.0)		37% (26.6 a 47.4)		28% (19.6 a 39.4)		33.2% (24.5 a 42)	16% (9.1 a 23.2)		19% (11.9 a 26.5)	27.0% (17.7 a 36.3)	
ACR70	23%	1%	9%	1%	27%	2%	19%	1%	21%	12.2%	2.4%	14.2%	26.0%*	4.5%
RAR IC 95%	22% (15.1 a 28.9)		8% (2.2 a 13.8)		25% (15.9 a 34.1)		18% (11.4 a 24.6)		20.3% (13.5 a 27.2)	10% (4.8 a 14.7)		12% (6.6 a 17)	21.5% (14.5 a 28.5)	
PASI75	59%	1%	23%	3%	75%	8%	56%	1%	66%	57.2%	11%	62.4%	62.2%**	15.1%
RAR IC 95%	58% (50.0 a 65.9)		20% (11.2 a 28.7)		67% (57.0 a 77.0)		55% (46.7 a 63.3)		65% (57.1 a 72.9)	46.3% (36.8 a 55.8)		52% (42.2 a 60.7)	47.1% (34.5 a 59.7)	
PsARC	60%	23%	70%	23%	70%	32%	—	—	—	—	—	—	—	—
RAR IC 95%	37% (26.8 a 47.1)		47% (34.9 a 59.0)		38% (25.2 a 50.8)		—	—	—	—	—	—	—	—



COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA ADALIMUMAB, GOLIMUMAB, USTEKINUMAB Y ETANERCEPT FRENTE A INFliximab					
Resultados					
Variable evaluada (semana 24)	Adalimumab RAR (IC 95%)	Etanercept RAR (IC 95%)	Golimumab 50mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 45mg RAR (IC 95%)	Certolizumab RAR (IC 95%)
Resultado principal					
ACR50	4 (-9.5 a 17.5)	4 (-10.5 a 18.5)	9 (-5.4 a 23.4)	21 (8.4 a 33.6)	
Resultados secundarios de interés					
ACR20	-4 (-19.4 a 11.4)	1 (-15.8 a 17.8)	-2 (-17.8 a 13.8)	18 (3.3 a 32.7)	4.1(-11.9 a 20.1)
ACR70	3 (-8.4 a 14.4)	17 (6.2 a 27.8)	7 (-5.4 a 23.4)	15 (4.6 a 25.4)	3.5(-8.0 a 15.0)
PsACR	1 (-15.3 a 17.5)	-9 (-26.6 a 8.6)	--	--	--
PASI75	9 (-3.2 a 21.2)	47 (33.7 a 60.3)	12 (-0.9 a 24.9)	20.7 (6.9 a 34.5)	--
Los resultados que se presentan con signo positivo son favorables a <u>infliximab</u>					
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.					





CADTH 25 YEARS

Search 

[Products](#) ▾

[Feedback](#)

[Requests](#) ▾

[Project Themes](#) ▾

[News & Events](#) ▾

Resources

[Generic Drugs](#)

[Rx for Change](#)

[Academic Detailing
Templates](#)

ITC User Guide

[1 Introduction](#)

[2 - Using the ITC
Application](#)

[3 - Example](#)

[Glossary](#)

[Download the Software
\(v/in XP\)](#)

[Finding the Evidence:
Literature Searching
Tools...](#)

Introduction

[show all](#)

 [Download this guide as a PDF](#) 

The ITC User Guide has been prepared to assist in the use of the ITC application. It describes:

- The theory behind the development of the ITC application
- The components of the ITC application
- A detailed example of use.

Audience

This user guide assumes that the user is familiar with the theory and methodology surrounding indirect treatment comparisons.

Conventions

The conventions used in this document are:

NOTE	Means "Reader, take note." Notes contain helpful suggestions or background information
 CAUTION	Means "Reader, be careful. Loss of data can result from your actions."
 HINT	Alerts the reader to a helpful tip, suggestion, or example.

Related Documentation

Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. *Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis* [Technology report XXX]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

Technical Support

GENESIS



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



Indirect Treatment Comparisons

Effect measure:

- Relative Risk (RR) ☒
- Odds Ratio (OR) ☐
- Risk Difference (RD) ☐
- Mean Difference (MD) ☐
- Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments: 10

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)				☐ ▶
(2,3)				☐ ▶
(3,4)				☐ ▶
(4,5)				☐ ▶
(5,6)				☐ ▶
(6,7)				☐ ▶
(7,8)				☐ ▶
(8,9)				☐ ▶
(9,10)				☐ ▶

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,k)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval: LCL
 UCL

Test of association:





Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) ☐
 Odds Ratio (OR) ☐
 Risk Difference (RD) ☒
 Mean Difference (MD) ☐
 Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse	
(1,2)				☐	▶
(2,3)				☐	▶
(3,4)				☐	▶
(4,5)				☐	▶
(5,6)				☐	▶
(6,7)				☐	▶
(7,8)				☐	▶
(8,9)				☐	▶
(9,10)				☐	▶

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,k)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval:

LCL

UCL

Test of association:

Clear

Save

Open

Exit



Indirect Treatment Comparisons

Indirect Treatment Comparisons

Effect measure:
 Relative Risk (RR) ☐
 Odds Ratio (OR) ☐
 Risk Difference (RD) ☒
 Mean Difference (MD) ☐
 Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)				☐ ▶
(2,3)				☐ ▶

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,k)

Effect measure:	
Estimate:	
95% confidence interval:	LCL
	UCL
Test of association:	

Clear

Save

Open

Exit





Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) ☐
 Odds Ratio (OR) ☐
 Risk Difference (RD) ☒
 Mean Difference (MD) ☐
 Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	37			☐ ▶
(2,3)				☐ ▶

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,k)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval:

LCL

UCL

Test of association:

Clear

Save

Open

Exit



Indirect Treatment Comparisons

Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) ☐
Odds Ratio (OR) ☐
Risk Difference (RD) ☒
Mean Difference (MD) ☐
Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	37	26.6		☐ ►
(2,3)				☐ ►

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,k)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval: LCL
UCL

Test of association:

Clear Save Open Exit



Indirect Treatment Comparisons

Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) ☐
Odds Ratio (OR) ☐
Risk Difference (RD) ☒
Mean Difference (MD) ☐
Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	37	26.6	47.4	☐ ▶
(2,3)				☐ ▶

Indirect Estimate: Treatments (1,k)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval: LCL
UCL

Test of association:





Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) ☐
 Odds Ratio (OR) ☐
 Risk Difference (RD) ☒
 Mean Difference (MD) ☐
 Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	37	26.6	47.4	☐ ►
(2,3)				☒ ►

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,k)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval:

LCL

UCL

Test of association:

Clear

Save

Open

Exit





Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) ☐
 Odds Ratio (OR) ☐
 Risk Difference (RD) ☒
 Mean Difference (MD) ☐
 Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	37	26.6	47.4	☐ ►
(2,3)	27.0			☒ ►

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,k)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval:

LCL

UCL

Test of association:

Clear

Save

Open

Exit



Indirect Treatment Comparisons

Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) ☐
Odds Ratio (OR) ☐
Risk Difference (RD) ☒
Mean Difference (MD) ☐
Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	37	26.6	47.4	☐
(2,3)	27.0	17.7		☒

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,k)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval: LCL
UCL

Test of association:

Clear Save Open Exit



Indirect Treatment Comparisons

Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) ☐
Odds Ratio (OR) ☐
Risk Difference (RD) ☒
Mean Difference (MD) ☐
Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	37	26.6	47.4	☐
(2,3)	27.0	17.7	36.3	☒

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,k)

Effect measure:

Estimate:

95% confidence interval: LCL
UCL

Test of association:

Clear Save Open Exit



Indirect Treatment Comparisons

Effect measure: Relative Risk (RR) ☐
 Odds Ratio (OR) ☐
 Risk Difference (RD) ☒
 Mean Difference (MD) ☐
 Hazard Ratio (HR) ☐

Number of Treatments:

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)	37	26.6	47.4	☐ ▶
(2,3)	27.0	17.7	36.3	☒ ▶

Calculate

Indirect Estimate: Treatments (1,3)

Effect measure:

Estimate:	Risk Difference	10
95% confidence interval:	LCL	-3.952
	UCL	23.952
Test of association:		

Clear Save Open Exit





COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA ADALIMUMAB, GOLIMUMAB, USTEKINUMAB Y ETANERCEPT FRENTE A INFliximab					
Resultados					
Variable evaluada (semana 24)	Adalimumab RAR (IC 95%)	Etanercept RAR (IC 95%)	Golimumab 50mg RAR (IC 95%)	Ustekinumab 45mg RAR (IC 95%)	Certolizumab RAR (IC 95%)
Resultado principal					
ACR50	4 (-9.5 a 17.5)	4 (-10.5 a 18.5)	9 (-5.4 a 23.4)	21 (8.4 a 33.6)	10 (-4.0 a 24.0)
Resultados secundarios de interés					
ACR20	-4 (-19.4 a 11.4)	1 (-15.8 a 17.8)	-2 (-17.8 a 13.8)	18 (3.3 a 32.7)	4.1(-11.9 a 20.1)
ACR70	3 (-8.4 a 14.4)	17 (6.2 a 27.8)	7 (-5.4 a 23.4)	15 (4.6 a 25.4)	3.5(-8.0 a 15.0)
PsACR	1 (-15.3 a 17.5)	-9 (-26.6 a 8.6)	--	--	--
PASI75	9 (-3.2 a 21.2)	47 (33.7 a 60.3)	12 (-0.9 a 24.9)	20.7 (6.9 a 34.5)	--
Los resultados que se presentan con signo positivo son favorables a <u>infliximab</u>					
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.					

Calculate					
Indirect Estimate: Treatments (1,3)					
Effect measure:	Risk Difference				
Estimate:	10				
95% confidence interval:	<table border="1"> <tr> <td>LCL</td> <td style="text-align: center;">-3.952</td> </tr> <tr> <td>UCL</td> <td style="text-align: center;">23.952</td> </tr> </table>	LCL	-3.952	UCL	23.952
LCL	-3.952				
UCL	23.952				



59

CONGRESO NACIONAL
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA
VALLADOLID

Libro1 - Microsoft Excel

Inicio Insertar Diseño de página Fórmulas Datos Revisar Vista

Tabla dinámica Tabla Imagen Imágenes prediseñadas Formas SmartArt Columna Línea Circular Barra Área Dispersión Otros gráficos Hipervínculo Cuadro Encabezado y de texto pie de página WordArt Línea de Objeto firma Símbolo

Tablas Ilustraciones Gráficos Texto

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
1	ACR50 vs. INFLIXIMAB	IC max	IC min	RAR						
2	ADALIMUMAB	9,5	-17,5	-4						
3	ETANERCEPT	10,5	-18,5	-4						
4	GOLIMUMAB	5,4	-23,4	-9						
5	USTEKINUMAB 45	-8,4	-33,6	-21						
6	CERTOLIZUMAB	4	-24	-10						
7										
8										
9										
10										
11										
12										
13										
14										
15										
16										
17										
18										
19										
20										
21										

Cotizaciones

Máximos, mínimos, cierre

Requiere tres series de valores en orden Alto, Bajo y Cerrar.

Anillo

Burbuja

Radial

Todos los tipos de gráfico...

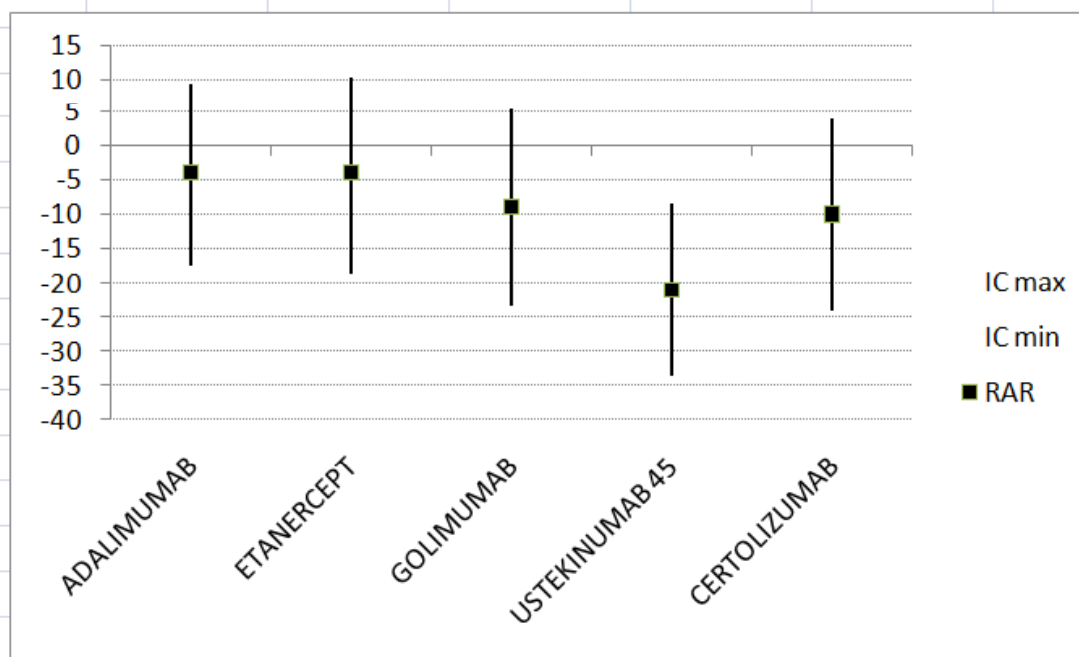
GENESIS



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



1	ACR50 vs. INFlixIMAB	IC max	IC min	RAR					
2	ADALIMUMAB	9,5	-17,5	-4					
3	ETANERCEPT	10,5	-18,5	-4					
4	GOLIMUMAB	5,4	-23,4	-9					
5	USTEKINUMAB 45	-8,4	-33,6	-21					
6	CERTOLIZUMAB	4	-24	-10					



¿son ATE?



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 de Hospitales de Andalucía, disponible en www.safh.org.*
- *Guía ATE, revisada por el grupo GÉNESIS*
- *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*





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

^aServicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real, Cádiz, España

^bServicio de Farmacia, Hospital Universitario de Ceuta, Ceuta, España

^cServicio 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- envió 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



DATOS DE PARTIDA

A) Mejor evidencia disponible:

Búsqueda exhaustiva en la literatura

→ Compilación de resultados
de la búsqueda

Metanálisis → ECA comparativos

CI ajustada → ECA frente comparador
común

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

Según el nivel de evidencia se preferirán:

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



DATOS DE PARTIDA

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

- Mayor relevancia clínica que permita comparación adecuada de los fármacos mediante la evidencia disponible.
- Preferible variable principal de los ECA
- Resultados de eficacia: **RAR** -RR, HR- **IC95%**

Variable binaria
(evento / no evento)

RAR, RR, HR
IC95%

Variable continua

Diferencia de medias / medianas
IC95%, desviación estándar



○ C) Determinar el valor DELTA

(máxima diferencia que se considera clínicamente irrelevante)

Por orden de preferencia:

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

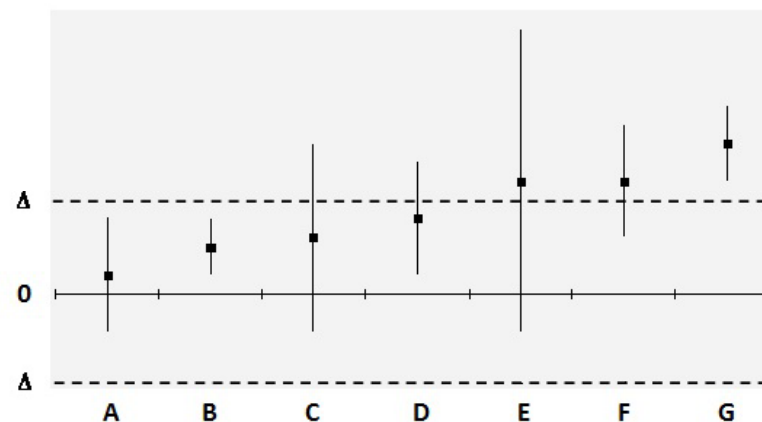
Comodidad / adecuación paciente

Comodidad / adecuación S. Sanitario

Comprobar si existen diferencias que impidan considerarlos ATE.



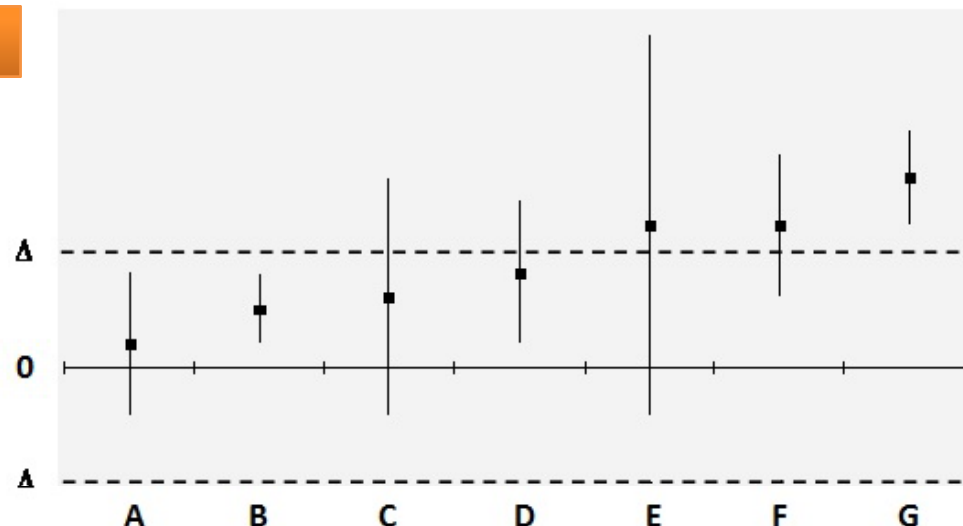
CRITERIOS "ATE"

*Diferentes
posibilidades*Diferencia
estadísticamente
significativaAtraviesa el valor neutro0 para RAR
1 para RR y HRNO DIFERENCIA
ESTADÍSTICAMENTE
SIGNIFICATIVAMedida del riesgo (RAR, RR, HR,
diferencia de medias)Dentro o fuera del intervalo $\pm \Delta$ IC95% y $\pm \Delta$

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

EQUIVALENCIA
CLÍNICA

CRITERIOS "ATE"



**Equivalente
estadística y
clínicamente**

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

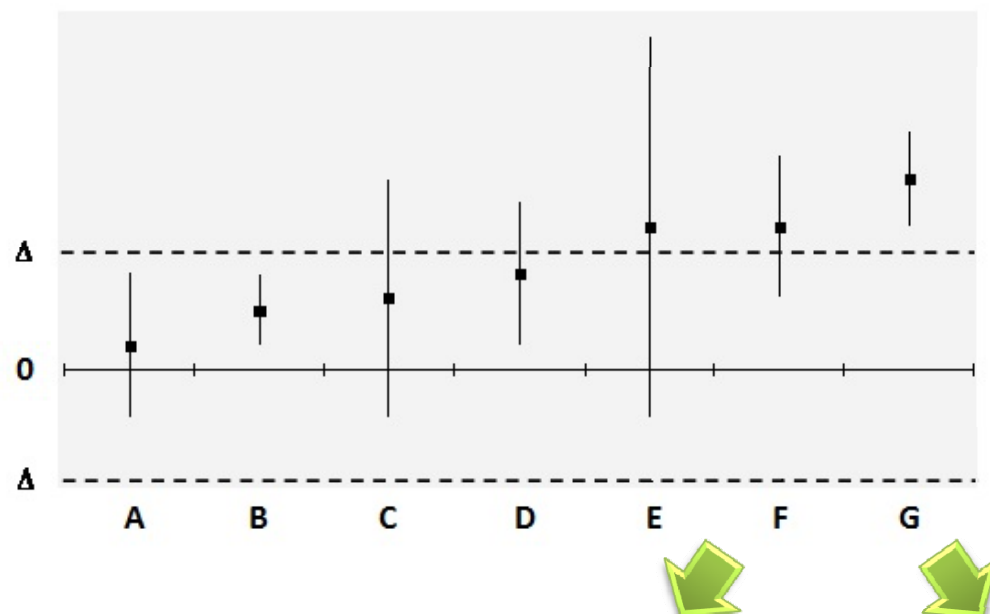
ATE

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

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



CRITERIOS "ATE"



**Diferencia probablemente
relevante**

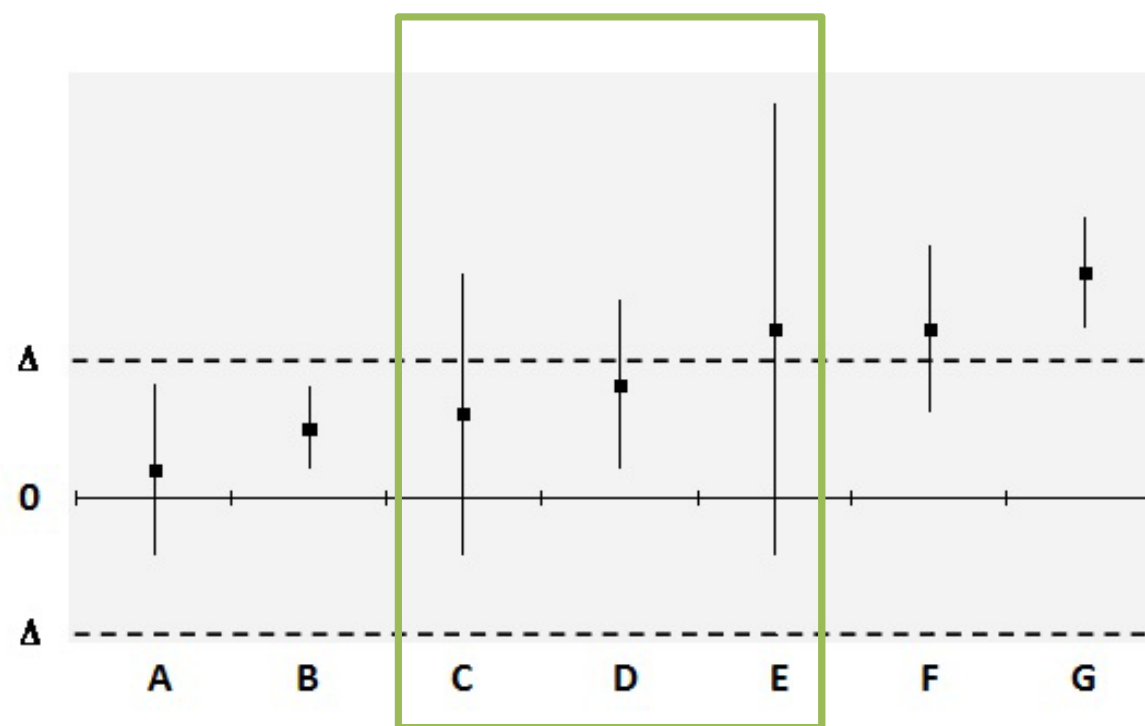
Diferencia estadística
>50% fuera del $\pm \Delta$

Diferencia relevante
Diferencia estadística
y clínicamente
relevante

No ATE



CRITERIOS "ATE"

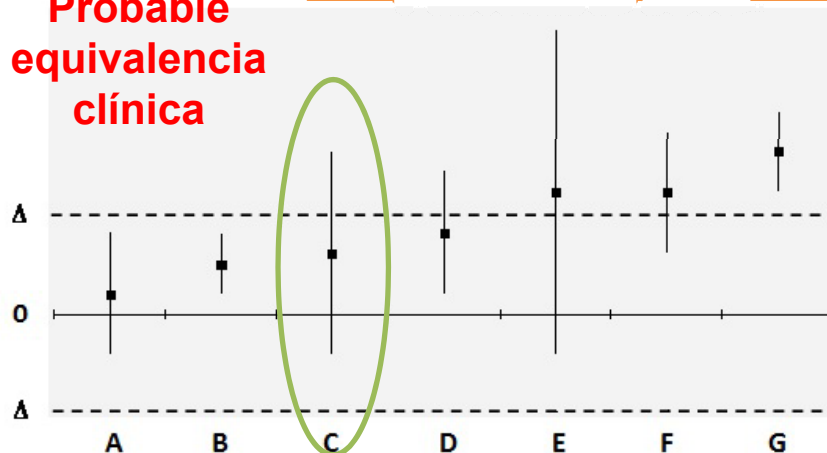


Casos dudosos/no concluyentes



CRITERIOS "ATE"

Probable
equivalencia
clínica



El IC95% sobrepasa el margen de equivalencia

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

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

Fracaso no comporta perjuicio grave / irreversible

ATE

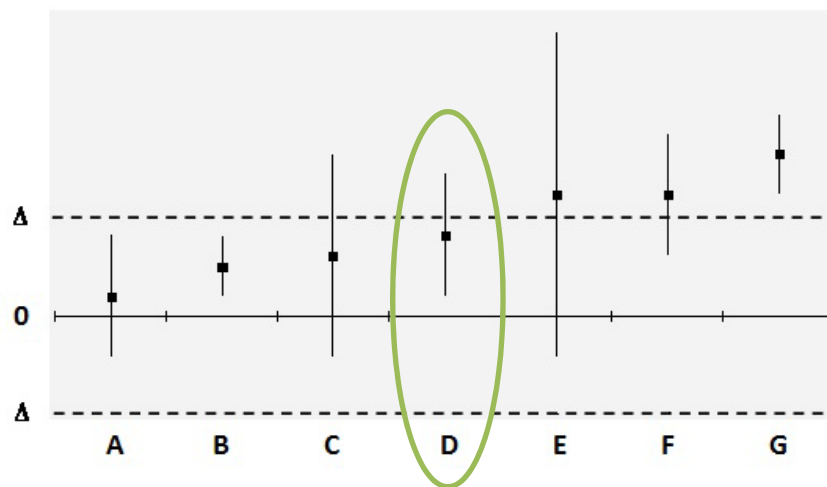
Fracaso **SÍ** comporta perjuicio grave / irreversible

No ATE

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

ATE en mayoría de los pacientes → considerar criterios secundarios

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

**CRITERIOS "ATE"**

Existe diferencia estadísticamente significativa

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

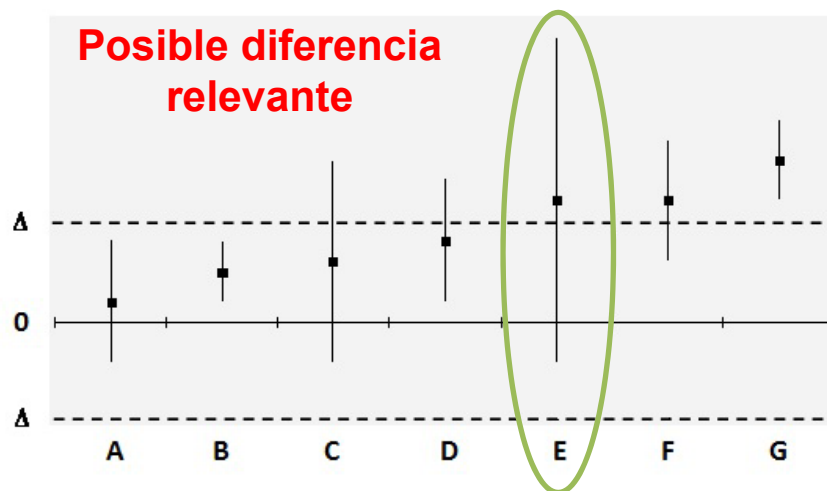
Diferencia probablemente irrelevante

✓ 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 $\pm \Delta$ IC95% mayoritariamente fuera del
margen de equivalenciaDiferencia estadísticamente no
significativaFracaso **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**

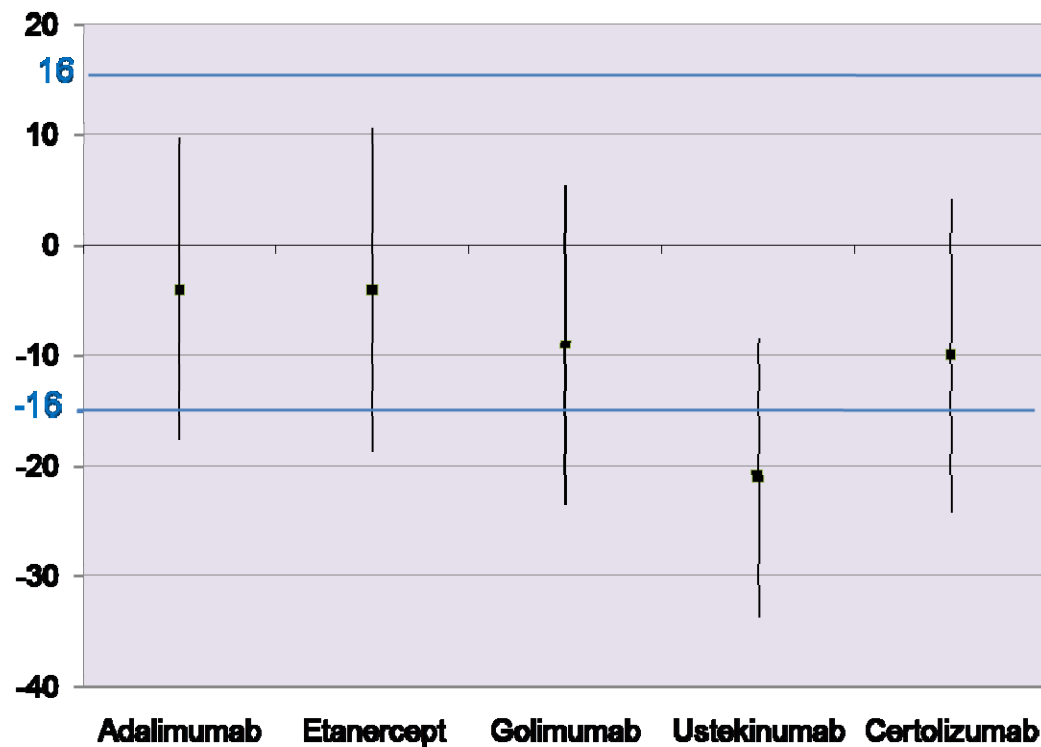
ANÁLISIS DE TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS COMO POSIBLES ALTERNATIVAS
TERAPÉUTICAS EQUIVALENTES EN ARTRITIS PSORIÁSICA

RESULTADOS

Comparación indirecta

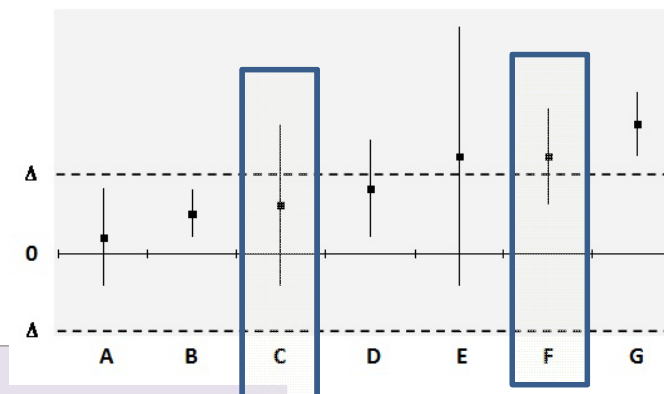
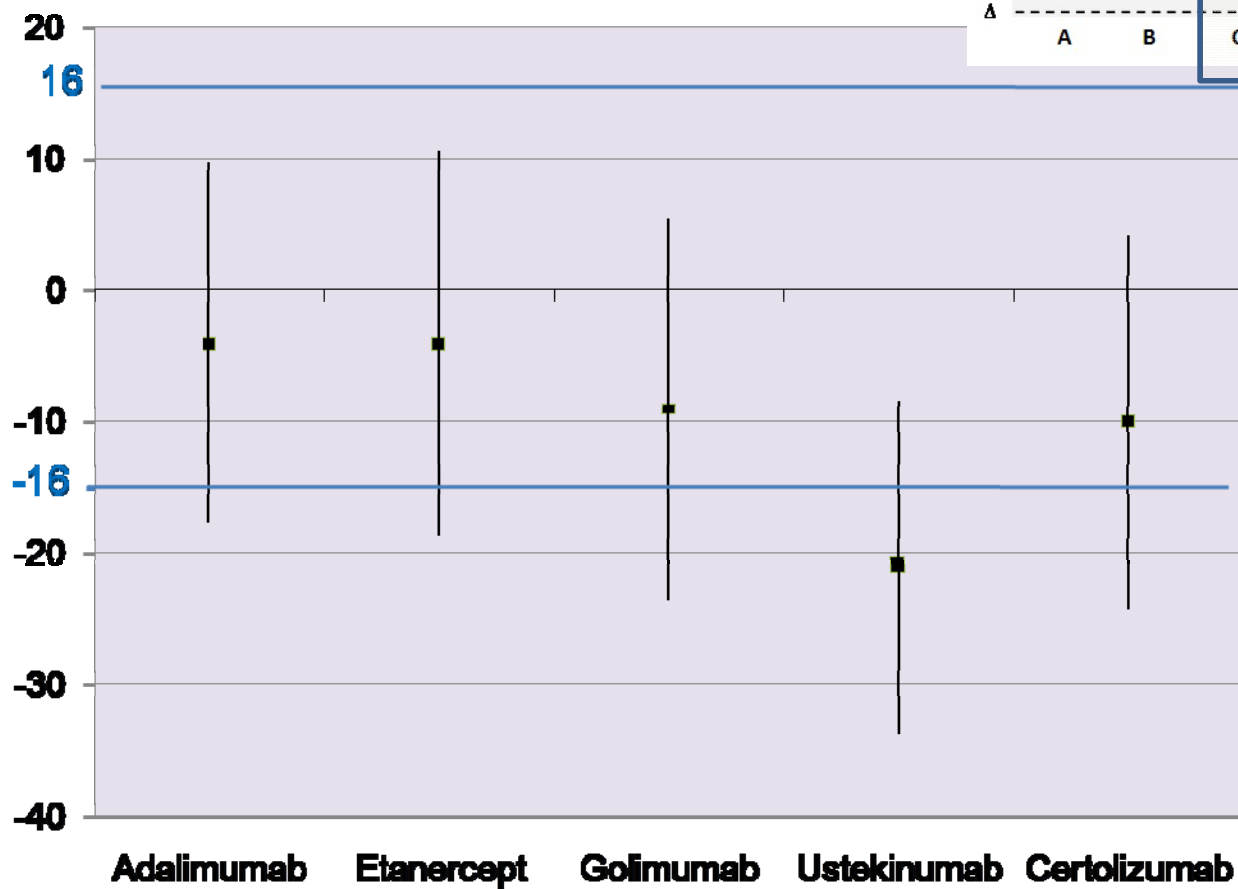
- Delta para la variable principal =16% (CI previa Fénix S. et al., 50% del RAR obtenido en meta-análisis)
- Se comparan los resultados obtenidos en los ECA de ADA, ETN, GOL, UST y CER frente a INF tomado como comparador común.

Mediante el método Bucher:



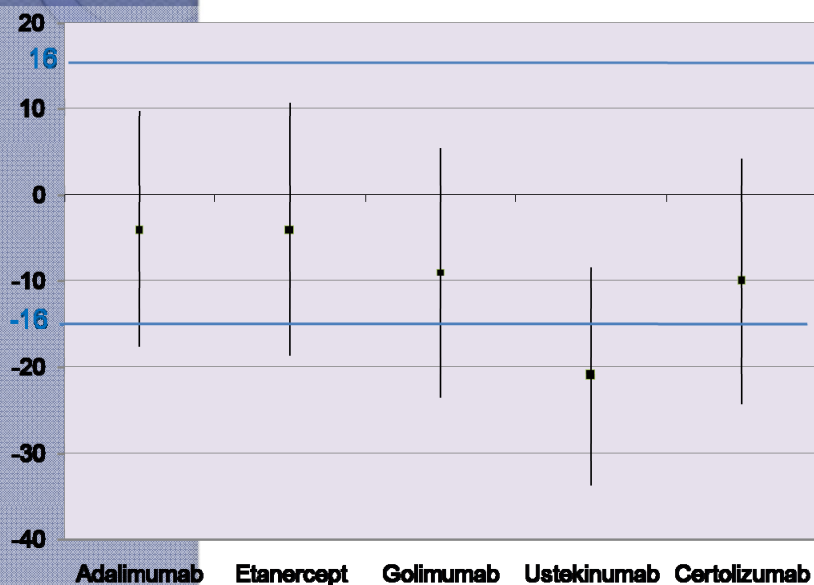
RESULTADOS

Comparación indirecta



RESULTADOS

Comparación indirecta

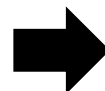


Los IC95% de ADA, ETN, GOL y CER sobrepasan el margen de equivalencia

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

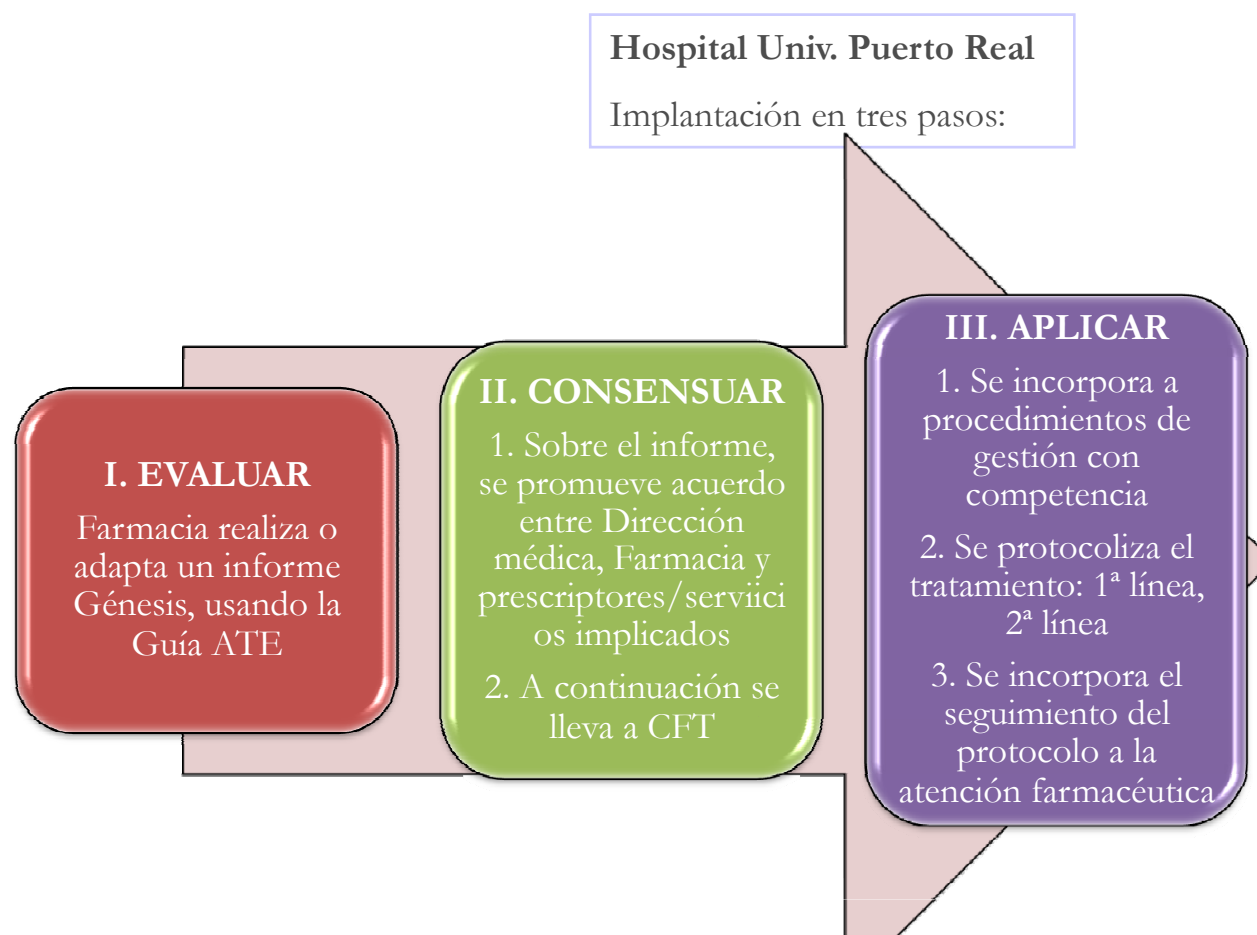
Fracaso no comporta perjuicio grave/irreversible por la posibilidad de una 2ª línea eficaz



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



Alternativas terapéuticas equivalentes: ejemplos de aplicación



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





CONGRESO NACIONAL
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA
VALLADOLID

¡GRACIAS!



GENESIS



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria

