

EDITORIAL

Alternativas terapéuticas equivalentes: en el ojo del huracán

E- López Briz¹, E. Alegre del Rey², M.^a D. Fraga Fuentes³, A. Clopés Estela⁴,
J. Bautista Paloma⁵, A. Ortega Eslava⁶ en nombre del Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia). ²Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Puerto Real (Cádiz). ³Servicio de Farmacia. Hospital La Mancha Centro, Alcázar de San Juan (Ciudad Real). ⁴Servicio de Farmacia. Hospital Duran i Reynals, Institut Català D'Oncologia, L'Hospitalet (Barcelona). ⁵Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ⁶Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra, Pamplona.

En los últimos meses, los medicamentos considerados como alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) han adquirido un protagonismo inusual, convirtiéndose en un tema de debate tan encendido como habitual en foros sanitarios y en medios de comunicación especializados. Algunas sociedades científicas y asociaciones de pacientes, estamentos profesionales corporativos y también la industria farmacéutica han elevado sus voces para denunciar una posible conculcación de la libertad de prescripción, la posible falta de equidad que se podría originar con su generalización y reclamar la necesidad de una terapia lo más individualizada posible^{1,2}. Esta súbita erupción informativa acerca de las ATE no viene en absoluto justificada por su carácter novedoso, ya que, por un lado, los programas de intercambio terapéutico han tomado carta de naturaleza en los hospitales mediante guías consensuadas desde hace más de una década³, y por otro, son numerosos los precedentes de procedimientos públicos de contratación llevados a cabo por Comunidades Autónomas y hospitales entre medicamentos considerados ATE.

El Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, que ya publicó su posicionamiento sobre el intercambio terapéutico⁴, cree necesario hacer lo propio con las ATE desde la perspectiva de una serena reflexión que se aleje tanto de posturas políticas encontradas como de posiciones corporativistas, económicamente interesadas o financieramente perjudicadas.

Se definen como ATE⁵ 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 mayor y clínicamente relevante por la utilización de uno u otro. Por tanto, se pueden seleccionar indistintamente, sin perjuicio de posibles excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos. Parece razonable utilizar el de menor coste para un aprovechamiento adecuado de los recursos.

Lejos de tratarse de una excentricidad temporal destinada a alimentar las cabeceras de las revistas de la especialidad, es necesario recordar que las ATE se encuentran en la base del conocido sistema de precios de referencia (SPR), que se inició en Alemania en 1989 y al que España se incorporó en 2000⁶. Este sistema se fundamenta en la agrupación de medicamentos en grupos homogéneos, y por tanto terapéuticamente equivalentes, bien sea por principio activo (nivel 5 de la ATC), por clase farmacológica (nivel 4 de la ATC) o por clase terapéutica (nivel 3 de la ATC). La tabla 1 refleja los métodos de agrupación adoptados para establecer los precios de referencia en diversos países. El SPR ha mostrado su seguridad clínica y su eficiencia⁶⁻⁸, a pesar de que su implantación ha ido siempre precedida de agudas críticas por parte de la industria farmacéutica y de algunos grupos de defensa de pacientes⁶. Es necesario, por tanto, establecer de manera clara y transparente el proceso de agrupación de los medicamentos e informar exhaustivamente de todo

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lopez_edubri@gva.es (Eduardo López Briz).

Correo postal: Servicio de Farmacia. HUP La Fe. Valencia.

Tabla 1. Métodos de agrupación para establecer los precios de referencia en diversos países (modificado de la referencia 6)

Agrupación por	País
Principio activo Nivel 5 de la ATC, p. ej. losartán	Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Hungría, Letonia, Polonia, Portugal, España, Turquía, Suecia
Clase farmacológica Nivel 4 de la ATC, p. ej. antagonistas del receptor de la angiotensina II	Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Alemania, Hungría, Holanda, Canadá, (Columbia Británica), Australia
Clase terapéutica Nivel 3 de la ATC, p. ej. antihipertensivos	Croacia, República Checa, Alemania, Hungría, Letonia, Polonia, Nueva Zelanda

ello a profesionales de la salud, pacientes y medios de comunicación, si se desea que el sistema llegue a asentarse⁶.

Pero ¿quién se beneficia de la existencia de los programas de ATE? En primera instancia el Sistema Nacional de Salud (SNS) o los financiadores privados, puesto que el establecimiento de competencia abarata costes, mejora la gestión y produce importantes ahorros económicos⁹. En segundo lugar, la sociedad en su conjunto, beneficiaría de un reparto equitativo de recursos de acuerdo con principios de justicia social. En último término, el usuario de la sanidad pública, que ve una manera transparente y eficiente de gestionar los (sus) impuestos y así optimizar el consumo. En un mercado libre, el valor añadido de cada producto es decidido por el beneficiario último (el consumidor), que escoge un producto en función de sus preferencias y paga el precio que el proveedor impone. Sin embargo, el mercado de los medicamentos es notablemente diferente: el financiador (el SNS) paga al suministrador (la industria farmacéutica), pero ni consume ni decide qué usar; el decisor (el médico) decide qué medicamento utilizar pero ni lo consume ni lo paga, y el consumidor acaba tomando el medicamento pero ni decide cuál ni paga su totalidad. Se trata, por tanto, de un mercado imperfecto y altamente regulado.

A *contrario sensu*, cabría preguntarse a quién perjudica la implantación generalizada de las ATE. No puede incluirse en este punto a los clínicos, ya que todos los profesionales son conscientes de que la prescripción no se desarrolla ya en un contexto de aislamiento y recursos infinitos, sino en grupos pluridisciplinares de decisión. No se trata, por tanto, de limitar arbitrariamente la capacidad de prescripción del médico, sino de establecer guías para prescribir según la mejor evidencia científica disponible, definidas en equipos pluridisciplinares (como pueden ser la Comisiones de Farmacia y Terapéutica de los hospitales), al menor coste posible para el paciente y la sociedad, y res-

petando siempre la libertad del profesional para indicar un medicamento específico para un paciente que lo necesite, cuando haya una razón objetiva para hacerlo. En un marco económico como el actual, con una elevadísima tasa de paro y una importante disminución de coberturas sociales y sanitarias, resulta poco justificable éticamente seguir manteniendo el llamado *coste de la diversidad* que se origina cuando los productores de un medicamento lo hacen parecer distinto a los del resto de su categoría de acuerdo con diferencias clínicamente irrelevantes¹⁰ o cuando el fármaco aporta escaso valor al arsenal terapéutico, como ha venido catalogando numerosos medicamentos la revista editada por el Ministerio de Sanidad *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*.

Las ATE, al establecer mecanismos de competencia entre medicamentos del mismo grupo (sea cual sea el nivel de agrupación) provocan de manera inevitable una caída de precios que puede lesionar los intereses económicos de la industria farmacéutica. A corto plazo, el impacto podría ser compensado mediante el aumento de los precios de los medicamentos no incluidos en el sistema, pero a largo plazo sería posible una hipotética disminución de la inversión por parte de la industria farmacéutica en la I + D, al introducir elementos de incertidumbre en las decisiones de desarrollo de innovaciones¹⁰. Sin embargo, Gran Bretaña, con uno de los más altos porcentajes de prescripción de genéricos del mundo (83%)¹¹, y Alemania, pionera en los SPR, se encuentran entre los países más innovadores en biología y medicina¹², por lo que cabría pensar también que las estrategias del tipo de las ATE impulsen y propicien por parte de la industria farmacéutica la inversión en investigación de medicamentos realmente innovadores.

Una de las limitaciones que más frecuentemente se achaca a los programas de implantación de ATE es la falta de evidencia de algunas equivalencias, que no están basadas en ensayos clínicos *head-to-head* frente al comparador adecuado o al utilizado en la práctica, sino en comparaciones indirectas o meta-análisis en red (*network meta-analysis*)¹³. La realidad es que sólo el 50% de los fármacos evaluados en los hospitales disponen de ensayos clínicos en los que la terapia experimental se compara con el estándar de tratamiento¹⁴. Sin embargo, la mayor parte de las agencias, organismos y grupos evaluadores aplican en la actualidad la metodología de las comparaciones indirectas, cuya implantación viene haciéndose progresivamente mayor¹⁵⁻¹⁸. Efectivamente, cuando no hay comparaciones directas, todos los prescriptores hacen, de hecho, comparaciones indirectas implícitas, pues se ven obligados a elegir un fármaco entre varias alternativas. El debate, por tanto, no debe radicar en si hay que hacer comparaciones indirectas o no, sino en cómo deben hacerse: de manera informal y basándose en el mejor juicio del profesional individual que hace la comparación, o de forma ajustada, protocolizada, validada, aplicando la metodología científica y de acuerdo

con la filosofía pluridisciplinar practicada por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica.

Desde GENESIS conocemos las limitaciones de esta metodología, ya que ha constituido una de las líneas de trabajo del grupo^{19,20}, como sabemos también de las limitaciones de las técnicas metaanalíticas, a pesar de que se sitúan en el más alto grado de calidad de la evidencia, pero en nuestra opinión la ignorancia es siempre peor que la incertidumbre.

Alguna formación política, Farmaindustria y también la cúpula de la Organización Médica Colegial¹ han instado a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios a asumir estas declaraciones de equivalencia de manera homogénea para todo el territorio del Estado. Probablemente se trate de una interesante opción si, de manera participativa, se integrara a los distintos grupos que actualmente están trabajando en y con las ATE. GENESIS, como referente nacional en evaluación de medicamentos, ofrece todo su apoyo a cualquiera de estas iniciativas de participación y estima que, en lugar de buscar alguna justificación legal que pudiera obstaculizar una implementación razonable de ATE, sería más eficiente trabajar en la búsqueda de la cobertura necesaria para poder seguir poniendo en marcha y ampliando programas de este tipo.

Bibliografía

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. Declaración publicada por el CGCOM sobre la prescripción basada en equivalentes terapéuticos. Disponible en <http://www.comcas.es/noticias-de-interes/390-declaracion-publicada-por-el-cgcom-sobre-la-prescripcion-basada-en-equivalentes-terapeuticos.html> (acceso julio de 2013).
2. Consejo Andaluz de Colegios de Médicos. Mesa de la Sociedad Médica sobre las alternativas terapéuticas equivalentes. Sevilla, 26 de junio de 2013. Disponible en <http://www.cacm.es/es/actualidad/23-noticias/noticias-del-consejo-andaluz/203-la-sociedad-medica-y-las-alternativas-terapeuticas-equivalentes> (acceso julio de 2013).
3. Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Llodrá Ortola V. Programa para la sustitución de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario. *Rev Clin Esp* 2000;200:261-70.
4. Comisión de Normas y procedimientos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Normas y procedimientos para la realización de intercambio terapéutico en los hospitales. Junio de 2003. Disponible en http://www.sefh.es/normas/Intercambio_terapeutico.pdf (acceso 23-10-2011).
5. Fénix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:286-93.
6. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Reference pricing systems in Europe: characteristics and consequences. *Generics Biosimilars Initiative J* 2012;1:127-31.
7. Schneeweiss S. Reference drug programs; effectiveness and policy implications. *Health Policy* 2007;81:17-28.
8. López-Casasnovas G, Puig-Junoy J. Review of the literature on reference pricing. *Health Policy* 2000;54:87-123.
9. Moon JC, Flett AS, Godman BB, Grosso AM, Wierzbicki AS. Getting better value from the NHS drugs budget. *BMJ* 2011;342:30-2.
10. Segú Tolsa JL, Zara Yahni, C. Impacto y aplicabilidad de los precios de referencia. *Aten Primaria* 2001;28:340-8.
11. Duerden MG, Hughes, DA. Generics and therapeutic substitution in the UK: are they a good thing? *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:335-41.
12. Disponible en <http://www.forbes.com/sites/matthewherper/2011/03/23/the-most-innovative-countries-in-biology-and-medicine/> (acceso julio de 2013).
13. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009;338:b1147. doi: 10.1136/bmj.b1147.
14. Martínez Brocal I, Alegre EJ, Sierra JF, Castaño R, Ríos E, Borrero JM. Análisis crítico de los comparadores empleados en la investigación clínica de nuevos medicamentos. 5º Congreso de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria. Sevilla, 2008. Disponible en http://www.postersessiononline.cpm/312191188_es/congresos/5safh/aula/poster_18928.pdf (acceso octubre de 2011).
15. Indirect comparisons. Methods and validity. Haute Autorité Santé. July 2009. Disponible en http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf (acceso marzo 2013).
16. ICWG Report. Report of the Indirect Comparisons Working Group to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: assessing indirect comparisons. Disponible en: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B11E8EF19B358E39CA25754B000A9C07/\\$File/ICWG%20Report%20FINAL2.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/B11E8EF19B358E39CA25754B000A9C07/$File/ICWG%20Report%20FINAL2.pdf) (acceso marzo 2013).
17. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. Disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_itc_tr_e.pdf (acceso marzo 2013).
18. Sutton A, Ades T. National Institute for Health and Clinical Excellence. Briefing paper for methods review workshop on evidence synthesis (indirect and mixed treatment comparisons). Update to the Methods Guide. 2007. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/4A6/2F/EvidenceSynthesisBriefingPaper.pdf> (acceso marzo 2013).
19. Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V et al. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de Medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Disponible en <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html> (acceso julio 2013).
20. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela A, Vilanova Boltó M. Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH. *Farm Hosp* 2012;36:176-9.