

Clopidogrel genérico. ¿Peores resultados y mayores costes sanitarios? Los datos no dicen eso

SIERRA-SÁNCHEZ JF¹, BRAVO TOLEDO R², GONZÁLEZ-CARRASCOSA VEGA T¹

1 Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera. Cádiz (España)

2 Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Linneo. Madrid (España)

Fecha de recepción: 10/08/2020 - Fecha de aceptación: 14/08/2020

Señor Director:

El pasado mes de diciembre Sicras-Mainar A, *et al.*¹ publicaron en *Medicina de Familia* (SEMERGEN) un artículo en el que encontraban una reducción en la persistencia al tratamiento con clopidogrel genérico cuando se comparaba con clopidogrel marca, en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) o enfermedad arterial periférica (EAP). La diferencia de persistencia encontrada, un 4,3% menor en SCA y un 5,8% en EAP, se acompañaba de un incremento en el uso de recursos sanitarios, que eran asignados causalmente a la pérdida de persistencia provocada por clopidogrel genérico. Fruto de esta relación, se atribuía al uso de clopidogrel genérico un incremento en los costes globales para el sistema sanitario. Pero ¿permite este estudio establecer esta relación y hacer esta afirmación? Lo vemos a continuación.

No es el diseño adecuado

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, en el que la asignación de los pacientes a los grupos (marca vs. genérico) no se realizó al azar. Esto no permite atribuir como causa los resultados encontrados a cada uno de los grupos, por lo que, por definición este estudio no debería sobrepasar el límite del establecimiento de una hipótesis. Siguiendo el modelo de causalidad de Bradford Hill, sería interesante la revisión de algunos elementos cruciales a la hora de encontrar una relación causal. La *fuerza de la asociación* entre el uso de clopidogrel marca y la mejora de persistencia resulta muy débil, con un HR 0,85 (IC95% 0,76 a 0,96) y 0,86 (IC95% 0,79 a 0,97) para SCA y EAP respectivamente. Según Yuanyuan Lu, *et al.*², pueden considerarse como asociaciones débiles, moderadas y fuertes a valores de HR de 0,67, 0,40 y 0,29. No se hace ninguna referencia al momento en el que se produce la utilización del recurso sanitario (pruebas, ingresos, consultas, días de incapacidad laboral), ni el motivo clínico específico de la utilización de estos recursos, lo que dificulta establecer tanto la *relación temporal* como la *plausibilidad biológica*. Resulta difícil por tanto el establecimiento de una relación causal entre el uso de recursos, la falta de persistencia y el uso de clopidogrel genérico. Dicho de otra forma, desconocemos si la pérdida de persistencia es una consecuencia o una causa del uso de recursos sanitarios, y si, por tanto, guarda relación causal con la prescripción del clopidogrel genérico.

¿Hay otras posibles causas?

El estudio de Sicras-Mainar A, *et al.* carece de un análisis multivariante, que permita aclarar cómo las diferentes características de la población podrían afectar a los hallazgos. Así por ejemplo, hay diferencias en la proporción de pacientes con índice de comorbilidad de Charlson, de forma que hay un 6,0% (IC95% 3,8% a 8,2%) más pacientes con índice = 0 en el grupo de clopidogrel marca, así como un 8,3% (IC95% 5,1% a 11,5%) más pacientes con índice = 1 en el grupo de clopidogrel genérico. Esta diferencia, que se traduce en que uno de cada 12 pacientes del grupo genérico tiene una patología adicional, podría justificar un mayor consumo de recursos sanitarios por esta población. Algo similar ocurre con la proporción de pacientes que presentan dislipemia, que es un 2,8% (IC95% 1,9% a 3,7%) mayor. ¿Podría justificar esto un incremento en el uso de pruebas de laboratorio? De forma más convincente desde el punto de vista de la plausibilidad que la reducción de persistencia sí, al menos. También podemos encontrar una diferencia en la duración de la prescripción del tratamiento, que fue de un mes menos para los pacientes tratados con clopidogrel genérico.

¿Se han encontrado estudios similares?

Se han encontrado varias publicaciones³⁻⁵ con el mismo tipo de diseño en las que Sicras-Mainar encuentra una relación entre una reducción de persistencia asociada a diferentes medicamentos genéricos, y que se asocian a un incremento en el consumo de recursos sanitarios. Sin embargo ninguno de ellos han demostrado una relación causa-efecto entre la reducción de persistencia y el incremento en el consumo de recursos sanitarios. Los recursos sanitarios son siempre los mismos. Los motivos clínicos para el uso de estos recursos permanecen sin conocerse también en estos estudios. Otros estudios de cohortes, como el de Corrao *et al.*⁶ encontraron un efecto neutro en la persistencia al comparar el uso de antihipertensivos genéricos vs. marcas.

¿Hay evidencia de mayor calidad que estudie la relación entre persistencia del tratamiento antiagregante y resultados clínicos?

El estudio ARTEMIS⁷, un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico, analizó el efecto de la implantación de una intervención relacionada con la financiación del tratamiento sobre la persistencia y los resultados en eventos cardiovas-

culares en pacientes con antiagregación tras SCA. La intervención generó una mejora del 11,8% (IC95% 7,7 a 15,8%) en la persistencia medida de forma análoga a la del estudio de Sicras-Mainar A. En cambio, con una población de más de 10.102 pacientes, no se encontraron diferencias en la tasa de eventos cardiovasculares (HR 0,90 [IC95% 0,76 a 1,08]). Parece poco probable que una diferencia casi tres veces menor en la persistencia pueda asociarse a una diferencia mayor en la tasa de eventos. Por otra parte, al no haberse especificado la naturaleza de los motivos para las consultas, ingresos y pruebas ocasionadas por la reducción de persistencia con clopidogrel genérico resulta difícil abordar la relación causal entre ambos hechos.

CONCLUSIÓN

El diseño no parece adecuado para asignar a clopidogrel genérico una reducción en la persistencia, y en caso de que pudiera de algún modo atribuirse a esta causa la diferencia de persistencia, parece poco probable que la magnitud encontrada pudiera generar diferencias clínicas que fueran la causa directa de un incremento de la necesidad de recursos sanitarios.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sicras-Mainar A, et al. Consecuencias clínicas y económicas en pacientes que inician tratamiento con clopidogrel de marca vs. genérico: estudio retrospectivo de vida real. *Semergen*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.05.004>.
2. Yuanyuan Lu, et al. How Big is a Big Hazard Ratio? Department of Epidemiology & Biostatistics, College of Public Health, University of South Florida. Disponible en: <https://cdn.technologynetworks.com/ep/pdfs/how-big-is-a-big-hazard-ratio-1.pdf>. Consultado el: 10/02/2020.
3. Sicras-Mainar A, Sánchez-Álvarez L, Navarro-Artieda R, Darbà J. Treatment persistence and adherence and their consequences on patient outcomes of generic versus brand-name statins routinely used to treat high cholesterol levels in Spain: a retrospective cost-consequences analysis. *Lipids Health Dis*. 2018 Dec 6;17(1):277.
4. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Pérez-Paramo M, Sánchez-Alvarez L, Navarro-Artieda R, Darbà J. Consequences on economic outcomes of generic versus brand-name drugs used in routine clinical practice: the case of treating peripheral neuropathic pain or generalized anxiety disorder with pregabalin. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2019 Feb;19(1):45-57.
5. Sicras-Mainar A, Rejas-Gutiérrez J, Navarro-Artieda R. Comparative effectiveness and costs of generic and brand-name gabapentin and venlafaxine in patients with neuropathic pain or generalized anxiety disorder in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015 Jun 4;7:299-312.
6. Corrao G, Soranna D, La Vecchia C, Catapano A, Agabiti-Rosei E, Gensini G, Merlino L, Mancia G. Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. *J Hypertens*. 2014 May;32(5):1146-53.
7. Wang TY, et al. Effect of Medication Co-payment Vouchers on P2Y12 Inhibitor Use and Major Adverse Cardiovascular Events Among Patients With Myocardial Infarction: The ARTEMIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 1;321(1):44-55.