

# Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos

---

Autores:

**Francesc Puigventós Latorre**

Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitari Son Dureta.  
Palma de Mallorca

**Beatriz Calderón Hernanz**

Servicio de Farmacia.  
Hospital Son Llàtzer.  
Palma de Mallorca

**M. Queralt Gorgas Torner**

Servicio de Farmacia.  
Corporació Sanitària Parc Taulí.  
Sabadell. Barcelona



el farmacéutico  
**hospitales**

Edita:



©2009 EDICIONES MAYO, S.A.  
Aribau, 185-187 / 08021 Barcelona  
Segre, 29 / 28002 Madrid

Fotocomposición: M4 Autoedición Asociados, S.L.  
Impresión: Press Line  
Depósito legal: B-34.055-09  
Impreso en España-*Printed in Spain*

Reservados todos los derechos. No se puede reproducir ninguna parte de esta publicación, ni almacenarla en cualquier sistema recuperable, ni transmitirla por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopiado, en discos, ni de cualquier otra forma de transmisión de información, sin la previa autorización por escrito del titular del *copyright*.

El empleo de los nombres registrados, marcas registradas, etc., en esta publicación, no significa –incluso en ausencia de declaración explícita– que tales nombres están exentos de las leyes y reglamentos protectores pertinentes y que por tanto pueden emplearse libremente.

Responsabilidad de productos: el editor no puede garantizar los datos sobre posología y aplicaciones de los medicamentos indicados en este libro. En cada uno de los casos, el usuario tiene que comprobar su precisión consultando otra literatura farmacéutica.

[www.edicionesmayo.es](http://www.edicionesmayo.es)

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| Introducción .....  | 5  |
| Tipos de Guías Terapéuticas .....                             | 5  |
| Criterios para el posicionamiento terapéutico.....            | 6  |
| Forma de priorizar los criterios primarios y secundarios..... | 16 |
| El posicionamiento terapéutico en situaciones especiales..... | 23 |
| Procedimientos para el posicionamiento terapéutico .....      | 25 |
| Bibliografía. ....  | 27 |



## INTRODUCCIÓN

El **posicionamiento terapéutico** es la toma de decisiones sobre qué lugar debe ocupar un medicamento dentro del esquema terapéutico de una indicación clínica o de un problema de salud específico.

En esta monografía se exponen los criterios y procedimientos para definir el posicionamiento de los medicamentos en las guías terapéuticas y protocolos clínicos que se elaboran en los centros asistenciales.

El objetivo es que pueda servir de utilidad y referencia para los miembros de las comisiones clínicas que evalúan y seleccionan medicamentos, para los redactores de guías y protocolos terapéuticos de los servicios clínicos de los hospitales, de las áreas de atención primaria y de las estructuras centrales de los servicios de salud.

## TIPOS DE GUÍAS TERAPÉUTICAS

Existen diferentes tipos de documentos en cuya elaboración ejercen un papel muy importante la selección y el posicionamiento de los medicamentos. Se trata de documentos en los que a partir de estudios primarios, principalmente ensayos clínicos, y de revisiones sistemáticas, se elaboran compendios o sinopsis de la evidencia científica disponible y se realizan recomendaciones. Su objetivo es hacer asequible la información y facilitar la toma de decisiones al médico en el momento de la prescripción. En ellos se incide sobre la selección de medicamentos para cada situación clínica, pero con una orientación distinta según el tipo de documento<sup>1,2</sup>.

Las **guías de práctica clínica (GPC)** basadas en la evidencia, seleccionan las opciones más adecuadas para abordar un problema

de salud y sus recomendaciones se desarrollan de forma sistemática. Incluyen desde intervenciones diagnósticas hasta tratamientos de tipo no farmacológico. Utilizan procedimientos de redacción bien definidos y sus recomendaciones se expresan en forma de niveles de evidencia y grados de recomendación. Para su redacción se dispone de referentes estándar<sup>3</sup>, como el instrumento AGREE<sup>4</sup>, el manual metodológico empleado por el National Institute for Clinical Excellence (NICE)<sup>5</sup>, el Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)<sup>6</sup> y, en nuestro ámbito, los procedimientos de Guía Salud<sup>7</sup>, que han sido actualizados recientemente<sup>8</sup>.

En general, las GPC son elaboradas por agencias de evaluación de tecnologías, por centros de diseminación de medicina basada en la evidencia (MBE) y por grupos de expertos de sociedades científicas o de centros académicos. Se trata de documentos de elaboración laboriosa y, cuando se realizan con rigor, requieren recursos considerables de tiempo y dedicación de profesionales expertos.

Las **guías terapéuticas (GT)** se elaboran con el fin de facilitar la selección del tratamiento en un problema clínico. Posicionan los medicamentos en forma de opciones terapéuticas ordenadas, que consideran las características particulares de la enfermedad y del paciente. La incorporación de criterios de evidencia y eficiencia ha progresado desde la publicación del «Index Farmacológico»<sup>9</sup>, cuya primera edición data de 1980; en la actualidad, un buen ejemplo de ello es la «Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia» de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)<sup>10</sup>. Actualmente se elaboran también GT en los servicios de salud, en las áreas de atención primaria y en atención especializada<sup>11-15</sup>. En cuanto a su

desarrollo metodológico, es menor que en las GPC<sup>16,17</sup>, aunque recientemente se han publicado unas directrices para la elaboración de GT en nuestro ámbito<sup>1</sup>.

El **protocolo terapéutico asistencial (PTA)** puede definirse como una secuencia lógica de actividades que desarrollar frente a un problema de salud<sup>2</sup>. Es habitual que los servicios médicos, las comisiones clínicas de los hospitales y los grupos de trabajo de centros de atención primaria elaboren documentos y posicionen los medicamentos para facilitar el uso apropiado de los mismos. Estos documentos de **«elaboración propia»** tienen algunas ventajas. Por ejemplo, su aplicabilidad a las condiciones y los medios concretos asistenciales, la participación de los expertos del sistema que luego tienen que aplicarlos, y la agilidad en la evaluación y el posicionamiento de las novedades terapéuticas. Los protocolos asistenciales son de tipo más normativo que las GPC y tienen en cuenta los recursos del centro en que se van a aplicar. Por ejemplo, es habitual que las GPC aborden la terapéutica farmacológica de elección en cada situación clínica particular, pero en muchas ocasiones no se decantan por un principio activo concreto dentro de un grupo farmacológico. Por el contrario, en un protocolo asistencial sí que se especifican los medicamentos disponibles en la institución y también tienen en cuenta criterios de eficiencia. La mayoría de estos documentos se difunde de forma limitada a determinados servicios clínicos, pero cada vez más se publican también en las páginas de intranet e internet de los centros asistenciales y son la base de aplicativos de ayuda a la prescripción electrónica.

Por último, el posicionamiento terapéutico también es un elemento básico en el proceso de selección de los nuevos medicamen-

tos incorporados a los **formularios y guías farmacoterapéuticas** que se vienen elaborando desde hace años, sobre todo en el ámbito hospitalario<sup>18,19</sup> a través de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica<sup>20,21</sup> y también en atención primaria<sup>22,23</sup>. Su contenido es variable: desde un simple formulario, hasta la incorporación de las indicaciones y condiciones de uso de los fármacos, así como protocolos, algoritmos y recomendaciones para el intercambio terapéutico.

Todos los tipos de guías descritos tienen su utilidad y campo de aplicación. Lo importante es la calidad y el rigor científico con el que se redacten. En todos los casos, una redacción poco rigurosa o sesgada puede incluir recomendaciones poco compatibles con los criterios de evidencia científica y eficiencia. La producción de documentos de calidad requiere una metodología rigurosa y conocimientos adecuados. En los siguientes apartados de esta monografía se presentan los criterios y procedimientos para ayudar a desempeñar esta tarea<sup>24,25</sup>.

## CRITERIOS PARA EL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

El **posicionamiento terapéutico** debe estar sustentado en criterios de **evidencia científica** y de **eficiencia**. La aplicación de estos criterios es especialmente importante cuando se redactan guías terapéuticas y protocolos clínicos de referencia. Se trata de orientar y facilitar la utilización de los medicamentos que más evidencia científica han demostrado y que más ventajas van a proporcionar a los pacientes y a la sociedad de manera global.

En primer lugar, se deben identificar los fármacos disponibles para el tratamiento de una situación clínica determinada. Para ello,

revisaremos cuál es el esquema terapéutico previo y qué evidencias dan soporte a dicho esquema terapéutico. En segundo lugar, veremos qué aporta el fármaco que queremos posicionar respecto al resto de medicamentos disponibles para la indicación estudiada. En tercer lugar, se deben definir los subgrupos de pacientes a los que un determinado fármaco puede aportar ventajas<sup>24,26</sup>.

La **Organización Mundial de la Salud (OMS)**, en su «Guía de la Buena Prescripción» va un paso más allá de las agencias reguladoras y establece que una adecuada selección de medicamentos conlleva determinar su utilidad terapéutica, de forma comparada respecto al resto de alternativas terapéuticas, a través de los criterios de eficacia/efectividad, seguridad, conveniencia y coste<sup>27</sup>.

Los **criterios primarios** que hay que valorar para posicionar un medicamento son la «eficacia y la seguridad», centrados en la capacidad de los fármacos para conseguir una mejora de salud y definir su relación beneficio-riesgo. Si no se constatan diferencias claras en el balance beneficio-riesgo entre las diversas opciones, empiezan a cobrar importancia los **criterios secundarios** de selección. El criterio de «conveniencia» engloba las características del medicamento relacionadas con la administración, la posología y la aceptabilidad por el paciente. El «coste» es la base de la evaluación económica y permite incorporar los aspectos de eficiencia<sup>28,29</sup> (ver figura 1).

### Evaluación de la eficacia

Partiendo del/los ensayo/s clínico/s (o meta-análisis), y para cada fármaco que comparamos, tenemos que considerar la magnitud del resultado de eficacia, la aplicabilidad a nuestros pacientes y el nivel de evidencia que apoya dichos resultados. La elección de un

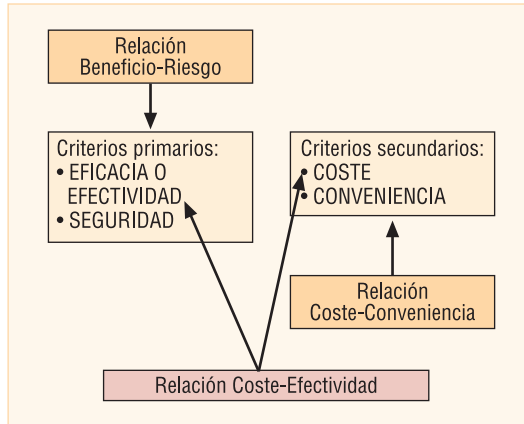


Figura 1. Criterios primarios (eficacia y seguridad) y criterios secundarios (conveniencia y coste) para el posicionamiento terapéutico de los medicamentos

fármaco para una indicación se basará en identificar el que demuestre, comparativamente, un balance beneficio-riesgo superior al del resto de alternativas terapéuticas. Para evaluar la eficacia debemos tener en cuenta dos factores: el tipo de variable (es importante que mida aspectos de relevancia clínica que hagan referencia a la morbimortalidad) y la magnitud del resultado.

### Interpretación de los resultados

Debemos extraer de los resultados del ensayo clínico la máxima información útil para determinar las ventajas del nuevo fármaco. Además del resultado principal, deberemos identificar qué resultados secundarios y qué resultados del análisis de subgrupos nos pueden ser de utilidad. Los resultados secundarios aportan información adicional cuando la variable utilizada para evaluar el objetivo principal es de dudosa relevancia clínica y, en cambio, los resultados secundarios aportan información de mayor impacto clínico. Asimismo, en los ensayos en que el resultado principal se expresa en forma de variable compuesta, el análisis de estas últimas de forma individual o des-

**Tabla 1. Forma de presentar los resultados de un ensayo clínico. Resultados en variables binarias**

| Variable evaluada en el estudio                                    | Tratamiento estudiado (número de pacientes) | Tratamiento control (número de pacientes) | Diferencia absoluta de riesgo (IC del 95%) | p | NNT (IC del 95%) |
|--|---|---|--|---|------------------|
| Resultado principal<br>• Breve descripción de la variable          | Riesgo (%)                                  | Riesgo (%)                                | % (IC95%: x-x)                             | p | X (x-x)          |
| Resultado secundario<br>• Variable de interés clínico, descripción | Riesgo (%)                                  | Riesgo (%)                                | % (IC95%: x-x)                             | p | X (x-x)          |

IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes que es necesario tratar.  
Para variables no binarias y para cálculo de IC 95%, consultar el programa Madre de Génesis (<http://genesis.sefh.es>).

agregada nos puede dar información adicional si se relaciona mejor con la efectividad clínica.

### **Magnitud de resultados de eficacia**

Para valorar la magnitud y la relevancia clínica de los resultados de eficacia, puede ser útil extraerlos y expresarlos en forma de diferencia absoluta de riesgos (RAR) y número de pacientes que es necesario tratar (NNT), siempre que sea factible y según el esquema del programa Madre del Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS)<sup>30,31</sup> (<http://genesis.sefh.es>). En general, conocer la RAR y el NNT facilita la interpretación de la relevancia clínica de los resultados de eficacia (tabla 1).

### **Tipos de estudios**

Los ensayos clínicos en los que se busca demostrar que el fármaco experimental es mejor que el del grupo control, ya sea placebo o un grupo activo, se denominan «ensayos de superioridad». Pero cada vez es más frecuente que el objetivo del ensayo sea demostrar que el fármaco de estudio es igual de

eficaz que el de referencia o, al menos, no inferior, para lo que se requiere otro tipo de ensayos clínicos, denominados «ensayos de equivalencia» o «ensayos de no inferioridad», respectivamente<sup>32,33</sup>. También es habitual el análisis secuencial, de manera que primero se establece un valor delta de no inferioridad y, si el resultado no supera este umbral, a continuación se realiza un análisis clásico de superioridad.

### **Valoración de la relevancia clínica**

Como norma, sólo consideramos los resultados de eficacia que sean estadísticamente significativos, pero además tendremos en cuenta dos requisitos adicionales, que la variable tenga entidad clínica (reducción de la mortalidad y la morbilidad) o que sean variables subrogadas validadas y que la magnitud del resultado sea de relevancia clínica.

El definir un valor como clínicamente relevante puede considerarse desde el punto de vista clínico y estadístico. En todo caso, es importante la opinión del clínico y nuestro propio criterio y valorar lo que es relevante en el contexto del tipo de variable, lo que ésta mide y del proceso patológico determinado. Algu-

nas agencias y estudios han definido lo que consideran relevante; por ejemplo, en el área de oncología, se establece en función la prolongación de la mediana de supervivencia<sup>34</sup>, o la reciente norma del NICE, que considera como relevante, en los tratamientos indicados en fases terminales de la vida, un mínimo de 3 meses de prolongación de la supervivencia<sup>35</sup>.

En los estudios de equivalencia y en los de no inferioridad se define un margen de irrelevancia clínica, denominado valor «delta», que se puede determinar como la máxima diferencia entre los tratamientos que vamos a considerar clínicamente irrelevante. Estos valores delta vienen definidos por la agencias reguladoras o están justificados en la descriptiva del ensayo. Los editoriales y las revisiones críticas nos pueden ayudar mucho a valorar la importancia clínica de los resultados y de los valores delta empleados en los ensayos.

Se dispone de diferentes propuestas para clasificar el grado de innovación terapéutica aportado por un nuevo medicamento<sup>36,37</sup>, pero una vez obtenido el conocimiento y evaluados los resultados, la valoración de la relevancia clínica de un resultado depende finalmente de un juicio de valor. El sistema Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), por ejemplo, basa sus recomendaciones para la toma de decisiones en una clasificación jerárquica de la importancia clínica de las variables y define tres categorías: importancia clave, importantes pero no claves, y no importantes. Esta clasificación debe consensuarse dentro del proceso de elaboración de la GPC<sup>7,38</sup>.

### **Calidad y validez de los ensayos clínicos**

Respecto a la calidad y la validez de los ensayos clínicos, existen multitud de escalas y recomendaciones empleadas en la elabora-

ción de las GPC<sup>3</sup>. Mediante éstas se gradúan y establecen los niveles de evidencia. El sistema GRADE tiene algunos aspectos diferenciales que se pueden resumir en tres. Inicialmente, categoriza las variables de resultado y su importancia relativa. Posteriormente, evalúa la calidad de la evidencia en cuatro categorías para cada una de las variables de resultado, y después la calidad global de la evidencia. Finalmente, gradúa la fuerza de las recomendaciones en dos únicas categorías (recomendaciones fuertes o débiles)<sup>7,38</sup>. El sistema GRADE es un referente para la elaboración de GPC y en su desarrollo se dispone de programas de ayuda para su aplicación (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Para la elaboración de guías terapéuticas y protocolos clínicos, hemos valorado también otros sistemas. Entre los más simples y prácticos se encuentra el esquema del consenso Strength of Recommendation Taxonomy (SORT) de 2004<sup>3,28,39</sup> que otorga una calificación 1 o 2 de evidencia, los más altos, exclusivamente a estudios que se centren en variables clínicas finales, u «orientadas al paciente» (p. ej., morbilidad o mortalidad). Si, por el contrario, el estudio se centra exclusivamente en variables intermedias, subrogadas u «orientadas a la enfermedad», se le otorga una calificación inferior, aunque sea un gran ensayo clínico o un metaanálisis (el algoritmo puede consultarse en una publicación original *on line*<sup>39</sup>).

En cuanto a la validez interna y la aplicabilidad, pueden ser de ayuda los cuestionarios integrados en el Programa Madre de GENESIS, adaptados a evaluar de una forma esquemática y simple los ensayos de superioridad y de no inferioridad. Pueden encontrarse en las páginas 36 a 38 de la referencia 30.

Si no queda claramente definido que uno de los fármacos evaluados sea más eficaz o

**Tabla 2. Clasificación de niveles y grados de evidencia de equivalencia terapéutica**

| Niveles de evidencia |                      |  | Grados de evidencia |                  |
|----------------------|----------------------|--|---------------------|------------------|
|                      | Niveles de evidencia | Tipos de estudio   | Calidad elevada     | Calidad moderada |
| Evidencia            | 1                    | Ensayos clínicos directos de equivalencia y de no inferioridad   | Muy elevada         | Elevada          |
| Estimación           | 2                    | Ensayos clínicos directos de superioridad con significación estadística y sin relevancia clínica <sup>a</sup>      | Elevada             | Moderada         |
|                      | 3                    | Ensayos clínicos directos de superioridad sin significación estadística <sup>b</sup>                               | Elevada             | Moderada         |
|                      | 4                    | Ensayos clínicos indirectos. Comparación indirecta frente a un comparador común <sup>c</sup>                       | Moderada            | Baja             |
|                      | 5                    | Ensayos clínicos indirectos frente a comparadores diferentes <sup>d</sup><br>Estudios observacionales <sup>e</sup> | Baja                | Muy baja         |

<sup>a</sup>Aportan un nivel elevado de evidencia de equivalencia cuando los resultados muestran superioridad, pero de una relevancia clínica menor (teniendo en cuenta su magnitud y la variable empleada). Además, está refrendado por un valor de  $p < 0,05$ , que nos aporta un buen grado de certeza de esta relevancia clínica menor.

<sup>b</sup>Cuando los resultados no son estadísticamente significativos, puede ser que la magnitud de la diferencia sea muy pequeña, o bien que el tamaño de la muestra sea insuficiente. Habrá que ser muy cauteloso y valorar ambos aspectos analizando los intervalos de confianza del 95% de las diferencias y observando la relevancia clínica de estos límites.

<sup>c</sup>Se presenta con frecuencia (ver explicaciones en el texto).

<sup>d</sup>Se presenta en pocas ocasiones (p. ej., en ensayos con antibióticos).

<sup>e</sup>Estudios observacionales y estudios de aplicación de programas de intercambio terapéutico que obtienen resultados clínicos de equivalencia satisfactorios.

superior, pasamos a estudiar si entre ambos fármacos hay evidencias de equivalencia de eficacia.

### **Evidencias de equivalencia de eficacia**

Muchos de los medicamentos que se comercializan presentan una aportación en eficacia nula o irrelevante y, con frecuencia, pueden definirse como equivalentes terapéuticos de los ya incorporados en una GT. Para evaluarlo, presentamos un sistema de clasificación de niveles de evidencia de equivalencia terapéutica, basado en la experiencia de evaluación de nuevos medicamentos que realizamos en los hospitales<sup>32,40,41</sup>.

Son varios los tipos de estudios que nos permiten definir dos fármacos como equivalentes terapéuticos. Los estudios comparativos directos de equivalencia o de no inferioridad permiten **evidenciar** la equivalencia terapéutica. Existen otros tipos de ensayos en los que no se puede evidenciar la equivalencia pero sí **estimarla**. En la tabla 2 se exponen los cinco niveles de evidencia de equivalencia y tipos de estudios que los sustentan<sup>32</sup>.

Estos cinco niveles de evidencia se modulan en función de la calidad de los estudios que les dan soporte y se expresan en grados de evidencia (muy elevada, elevada, moderada, baja y muy baja). Existen, además, otras publicaciones «de soporte», que contribuyen

a confirmar las evidencias de equivalencia y aportan información complementaria (meta-análisis, revisiones sistemáticas, artículos en boletines, editoriales de revistas, etc.). Para ampliar información pueden consultarse las referencias bibliográficas 26, 32, 40 y 41, así como la página 16 y siguientes de la referencia bibliográfica 42.

Es bastante habitual no disponer de ensayos comparativos directos entre los dos fármacos que comparamos, pero sí disponer de estudios de cada uno de ellos con un tercer comparador común. Son las llamadas comparaciones indirectas (nivel 4 de evidencia). En este caso, hay que valorar la RAR, el riesgo relativo (RR), el NNT y sus intervalos de confianza del 95%, tabular para facilitar la comparación, comprobando previamente si son similares las características de los pacientes en ambos estudios y el resultado de su grupo control. El tema de las comparaciones indirectas de eficacia es complejo<sup>43-45</sup>, y queda fuera del propósito de esta monografía hacer una descripción detallada. Sin embargo, la extracción de resultados de cada ensayo con un formato similar al de la tabla 1 nos puede ayudar a valorar si son compatibles con la equivalencia de eficacia.

Disponer de estudios que constaten la equivalencia de eficacia y de publicaciones de soporte que apoyen sus conclusiones nos permite pasar al análisis del resto de criterios, que serán los que nos permitirán posicionar el fármaco.

Teniendo en cuenta todos los aspectos descritos, finalmente podemos determinar si el fármaco que queremos posicionar se puede clasificar en alguna de las tres categorías siguientes: «mejora importante de la eficacia», «mejora modesta de la eficacia» y «eficacia similar». A partir de éstas se desarrollan

los algoritmos de decisión que se explican con detalle más adelante.

### Evaluación de la seguridad

La seguridad es el segundo criterio importante. En el momento de elegir un fármaco, o de recomendar su uso en un grupo de pacientes, la eficacia/efectividad y la seguridad deben ser sopesadas, de tal forma que se aprecie un beneficio neto favorable del fármaco frente a otras opciones. Se trata de determinar qué fármaco presenta una mejor relación beneficio-riesgo para una indicación o problema de salud específico.

### Evaluar la seguridad

Para evaluar la seguridad y compararla, hay que tener en cuenta varios aspectos:

- **Frecuencia de reacciones adversas al medicamento (RAM).** Para ello, nos basaremos en la ficha técnica del medicamento. La clasificación establecida es: muy frecuente (>10%), frecuente (>1% y <10%), infrecuente (>0,1% y <1%), rara (>0,01% y <0,1%) y muy rara (<0,01%). En segundo lugar, en los resultados de seguridad de los ensayos clínicos entre los fármacos estudiados o, en su caso, en los ensayos indirectos con un tercer comparador común; se realiza de forma similar a como se ha descrito para la eficacia. En vez del NNT, empleamos el número necesario de pacientes tratados para evitar un efecto adverso o daño (NNH o NND). Hay que consultar a los centros de farmacovigilancia y a las agencias reguladoras por si hay datos de alertas y para obtener datos provenientes de comunicación de RAM<sup>46</sup>. Si hay nuevos datos de seguridad, las agencias emiten notas y modifican la ficha técnica, incluyendo en ella las advertencias o precauciones correspondientes.

- **Relevancia o gravedad de la RAM.** Algunas de las categorías establecidas de mayor a menor gravedad son: aumento de la mortalidad, amenaza vital, aumento de ingresos hospitalarios, prolongación de éstos, enfermedad incapacitante, RAM moderada y RAM leve.
- **Tiempo desde la comercialización (experiencia de uso).** Los ensayos clínicos realizados en el momento de la autorización de la comercialización de un nuevo medicamento suelen centrarse en determinar la eficacia del fármaco, mientras que el conocimiento de los datos de seguridad se considera un objetivo secundario. Por tanto, el perfil de seguridad de un nuevo fármaco no se conoce en su totalidad en el momento de la autorización, y la información acerca de los posibles efectos adversos suele ser escasa. Además, los ensayos se realizan sobre poblaciones de pequeño tamaño, circunstancia que hace prácticamente imposible detectar efectos adversos que ocurren con una frecuencia muy baja y que, en ocasiones, pueden ser tan graves que hagan que el balance beneficio-riesgo del fármaco no sea favorable. También suelen ser de corta duración, lo que impide conocer los efectos adversos que pueden aparecer a largo plazo o durante el tratamiento continuado con el fármaco. La experiencia de uso es un elemento importante y muchas veces difícil de interpretar, sobre todo para conocer las reacciones poco frecuentes. Si se dispone de estudios observacionales (estudios de casos y controles o estudios de seguimiento) o de ensayos clínicos en fase 4, pueden ser de gran ayuda para valorar adecuadamente la seguridad. La información sobre la seguridad debe estudiarse en el contexto del grado de esencialidad del medicamento y del pronóstico de la enfermedad.

Con toda la información anterior, debemos definir si alguno de los dos fármacos estudiados presenta una mejor relación beneficio-riesgo y si ello es clínicamente relevante y con evidencias adecuadas. En segundo lugar, hay que definir si hay información suficiente para que los medicamentos puedan considerarse equivalentes en relación con el beneficio-riesgo comparado.

### Evaluación de la conveniencia

El término «conveniencia»<sup>27,47</sup> hace referencia a las características del medicamento relacionadas con la administración, la posología, la disponibilidad, la aceptabilidad por parte del paciente o incluso por parte del médico y el servicio de farmacia.

Se trata de un criterio multidimensional que abarca varios aspectos relativos a la utilización de los medicamentos por parte de los agentes implicados en ello:

- Aceptabilidad del medicamento por parte del paciente. Comprende ciertas características, como la vía de administración, la posología, la duración del tratamiento, los dispositivos de administración, etc. En último término, se valora si las características de conveniencia del medicamento favorecen el cumplimiento del tratamiento y, por tanto, la adherencia.
- Aceptabilidad del medicamento por parte del médico/enfermera. Comprende determinadas características, como la facilidad para la dosificación, la falta de necesidad de realizar monitorización farmacocinética, la compatibilidad en las mezclas de fármacos para su administración parenteral, etc. En resumen, la facilidad para la prescripción o la administración del medicamento.
- Aceptabilidad del medicamento por parte del servicio de farmacia hospitalaria. Com-

prende ciertas características, como la presentación en dosis unitarias, la existencia de envases clínicos, la necesidad o no de reconstitución (inyectables), la presencia de dispositivos de bioseguridad, las condiciones de entrega del laboratorio, etc. En resumen, la facilidad para la gestión y la dispensación del medicamento.

### **Contribución de la conveniencia a la utilidad terapéutica**

Aunque algunas ventajas respecto a la conveniencia puedan influir sobre la efectividad del fármaco (p. ej., facilitar la adherencia), éstas no deben sobrestimarse y dejar de considerar otras cuestiones relevantes en cuanto a los criterios primarios de eficacia o seguridad. Las ventajas respecto a la conveniencia contribuyen a incrementar la utilidad terapéutica de un medicamento siempre que conlleven beneficios sobre la efectividad (adherencia) o la seguridad, o en caso de que aporten beneficios extra a un subgrupo de pacientes. Ante la igualdad en el balance beneficio-riesgo de las diversas opciones, un ejemplo claro de ventaja respecto a la conveniencia es la posología en dosis única diaria que, mediante una mejora del cumplimiento terapéutico (supuesta o demostrada), podría aumentar la efectividad del fármaco. Sin embargo, parece prudente sopesar si dicha comodidad que aporta al paciente se efectúa a un coste razonable para el sistema sanitario. Si no es así, el fármaco puede reservarse a pacientes con dificultades objetivas para realizar un buen cumplimiento terapéutico<sup>28</sup>.

### **Evaluación del coste**

El análisis económico es el cuarto criterio<sup>27,48,49</sup>. En función de los criterios principales de eficacia y seguridad, se orienta en dos propuestas:

**1. Evaluación económica de medicamentos equivalentes en eficacia y seguridad.** Son numerosos los fármacos que no presentan ventajas demostradas en la relación beneficio-riesgo y son más costosos que sus alternativas, generando costes innecesarios y superfluos. Éste es el caso de numerosos estereoisómeros, puestos en el mercado como estrategia para prolongar la patente. Una prescripción eficiente no es compatible con tales opciones.

Si los medicamentos son equivalentes en eficacia y seguridad, se puede realizar un **estudio de minimización de costes**. En este caso, se calculan los costes directos comparados: coste tratamiento/día y coste/tratamiento completo. El coste incremental por paciente es la diferencia entre el coste del tratamiento por paciente de una alternativa y el coste del tratamiento por paciente del tratamiento de referencia. También se pueden tener en cuenta los costes asociados, que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado cuando sean relevantes (p. ej., otros medicamentos adicionales requeridos o costes asociados no farmacológicos). Para obtener más detalles del procedimiento y tablas de presentación de resultados se recomienda consultar el procedimiento del Programa Madre de GENESIS<sup>30</sup>.

En el caso de los hospitales, los fármacos con eficacia y seguridad equivalente se definen como medicamentos homólogos, sujetos a la negociación de precios y a la selección del de menor coste<sup>50</sup>. Según el número de candidatos potenciales para recibir el tratamiento, se puede realizar una estimación del impacto económico que representa la consideración de equivalencia terapéutica.

Respecto a los medicamentos de prescripción preferente en el paciente ambulatorio, hay que elegir el menos costoso para el sis-

tema público de salud. En este caso, se hará también un cálculo o estimación del impacto económico en el área, en función de los datos conocidos de consumo del medicamento. De esta forma, se podría estimar el impacto económico global que puede tener la elección de uno u otro fármaco<sup>30</sup>.

**2. Evaluación económica en caso de relación beneficio-riesgo favorable.** En el caso de que haya fármacos que presenten una relación beneficio-riesgo favorable frente a su comparador, el estudio económico irá orientado a estimar cuál es el **coste-eficacia incremental (CEI)**, es decir, cuántos recursos adicionales deberemos aportar por cada unidad adicional de eficacia. Ello ayuda a estimar el esfuerzo económico real que debe realizar el sistema de salud y aporta un dato mucho más relevante para la decisión que la simple comparación de costes de los tratamientos<sup>51</sup>.

Para ello, nos podemos basar en los estudios farmacoeconómicos publicados, que se revisarán para determinar el grado de aplicabilidad de sus resultados a nuestro ámbito y orientar la realización de nuestros propios estudios. Sin embargo, la validez y, sobre todo, la aplicabilidad a nuestro medio suelen ser limitadas, debido a las diferencias entre países o entre distintas áreas de un mismo país en cuanto a estrategias terapéuticas, organizaciones sanitarias, utilización de recursos y costes unitarios. La orientación promocional y otros sesgos también pueden ser importantes. Si existe una evaluación económica de calidad publicada, lo más útil es adaptarla, ajustando los datos de costes y de resultados de salud a nuestro medio. Los análisis de sensibilidad presentes en estos estudios ayudan también a valorar la solidez de sus conclusiones y definen un margen de variabilidad sobre el que podemos estimar si sus resultados son aplicables a nuestro caso.

En general, se deben priorizar los estudios de CEI o coste-utilidad publicados por organismos independientes, como el NICE.

Pero, en muchas ocasiones, será mucho más útil y aplicable realizar nuestra propia evaluación del CEI. Lo idóneo es tener en cuenta en el apartado de costes el correspondiente a todos los recursos sanitarios directamente implicados: coste de adquisición del medicamento, coste del tratamiento completo, coste de monitorización clínica, coste de tratamiento de efectos secundarios, costes de tratamiento de los fracasos, duración de la estancia, tiempo de enfermería, etc. Aun con sus limitaciones, podemos considerar estimar el CEI teniendo en cuenta el coste del tratamiento en función del coste de adquisición del medicamento, por un lado, y de los datos de eficacia aportados por el ensayo clínico, por otro (CEI= NNT x diferencia de costes de los medicamentos)<sup>52</sup>.

En muchos casos podemos dar un paso más y realizar una estimación del **coste-utilidad incremental por años de vida ganados (AVG) o por años de vida ganados de calidad (AVAC)**. Éste se puede calcular de forma aproximada cuando disponemos de datos de eficacia del ensayo clínico expresados en variables finales de morbilidad (p. ej., en tiempo mediano de supervivencia). No se trata de realizar un cálculo preciso, para lo que se requiere aplicar la metodología de un estudio farmacoeconómico, sino obtener datos suficientes para identificar los tratamientos que superan ampliamente los umbrales de coste-efectividad establecidos y que podemos clasificar como «no coste-efectivos». En los informes GENESIS se pueden consultar ejemplos prácticos de estas estimaciones, tanto los aplicados en el área de oncología como del resto de fármacos (<http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitales.htm>).

### **Impacto económico y resultados en salud**

El segundo aspecto es evaluar el impacto económico y los resultados en salud. Se trata de estimar el número ( $n$ ) de pacientes candidatos a recibir el tratamiento más eficaz y más caro en un ámbito determinado (hospital o área de salud) durante un tiempo definido (p. ej., 1 año). En función de ello podemos calcular el coste económico derivado de tratar  $n$  pacientes, y estimar qué beneficios clínicos obtendrán, si se consideran los resultados de eficacia de los ensayos. Estimar el impacto económico, por un lado, y los resultados sobre la salud, por otro, nos ayuda a calcular los costes y beneficios derivados de su aplicación en un ámbito y un tiempo concretos. Hay unas fórmulas de cálculo bastante simples, que pueden consultarse en el Programa Madre de GENESIS (páginas 63-64 de la referencia bibliográfica 30).

### **Umbral de coste efectividad incremental**

En nuestro medio no está establecido un umbral de CEI a partir de cual aceptar o rechazar una propuesta. Para poder comparar el coste-efectividad incremental derivado de la aplicación de diferentes terapéuticas cuyos datos de eficacia se miden en variables también diferentes, se usa el concepto de «utilidad». Los índices más empleados son los AVG y los AVAC. El criterio para recomendar la adopción o el rechazo de una intervención sanitaria en función del coste-efectividad incremental no está definido.

El NICE establece un umbral de 20.000 libras por AVAC<sup>5</sup>, aunque desde enero de 2009, limitado a procesos oncológicos y tratamientos en fase terminal según condiciones definidas, el umbral es de 30.000 libras por AVAC<sup>35</sup>. De hecho, en la práctica se suelen aceptar (inflexión A) los medicamentos

con CEI del orden de 5.000-15.000 libras/AVAC, y se identifica una inflexión B >25.000-35.000 libras/AVAC, en que sólo son aceptables en situaciones especiales<sup>53-55</sup>.

En España no hay una referencia, y se suele seguir la del NICE, con el problema añadido del cambio de divisa de libras a euros. En una revisión de los estudios publicados en España entre 1991 y 2001, realizada por Sacristán et al.<sup>56</sup>, se recomienda la adopción de la intervención cuando la cifra está por debajo de 30.000 euros/AVG. De Cock et al.<sup>57</sup> revisaron los estudios publicados en nuestro país entre 2001 y 2005 e identificaron 7 estudios que contenían un total de 31 resultados, en los que evalúan el coste/AVAC. Se recomienda la tecnología en los 26 resultados por debajo de 30.000 euros y los 5 resultados por encima de este umbral fueron considerados no coste-efectivos. Los autores sugieren que un umbral razonable estaría en el rango de 30.000-45.000 euros/AVAC<sup>57</sup>. En artículos más recientes se sugiere una cifra de 30.000 euros/AVAC o un valor análogo como umbral de coste-efectividad<sup>48</sup>.

Aunque no sepamos cuál es el umbral más apropiado para España (ello depende de nuestra preferencia como sociedad por la salud y de los recursos disponibles), sí parece claro que si financiamos innovaciones con ratios incrementales de 80.000-100.000-200.000 euros/AVAC, nuestro sistema sanitario no será sostenible. Por tanto, es de gran interés realizar aproximaciones a su cálculo e identificar los tratamientos que lo superan ampliamente, para tenerlo en consideración cuando aplicamos los algoritmos de posicionamiento terapéutico.

### **Coste-conveniencia incremental**

El coste-conveniencia es el coste por «unidad» de conveniencia. Esta relación la hemos introducido en los algoritmos de ayuda a la

decisión para ayudarnos a considerar dicho criterio en el posicionamiento terapéutico.

Asimismo, de forma similar al concepto de coste-efectividad incremental, podemos utilizar el del coste-conveniencia incremental (CCI), es decir, coste para conseguir una «unidad adicional» de conveniencia. Por ejemplo, cuando disponemos de estudios en los que se demuestra una mejora del cumplimiento terapéutico, podemos calcular cuántos recursos son necesarios para conseguir un valor adicional de adherencia al tratamiento.

Determinados aspectos de la conveniencia, sobre todo los relacionados con la administración del medicamento (dispositivos) o la comodidad en las tomas (formas orales retard de dosis única diaria), pueden ser de gran interés para el paciente, pero debemos valorar esta relación coste-conveniencia para tenerlos en cuenta en el posicionamiento. Gran parte de los nuevos medicamentos no presentan aportaciones terapéuticas en eficacia o seguridad, y la valoración de su incorporación a una GT o a un PTA se sustenta únicamente en la conveniencia. Por ello, valorar adecuadamente este aspecto es de gran interés en el proceso de decisión.

## FORMA DE PRIORIZAR LOS CRITERIOS PRIMARIOS Y SECUNDARIOS

Se presentan cuatro esquemas o algoritmos de decisión, con los que se cubren la mayor parte de las situaciones planteadas cuando debemos posicionar un fármaco en terapéutica. Sin embargo, se trata sólo de una guía y su aplicación debe ser flexible y adaptarse a cada caso particular.

Los **tres primeros algoritmos (1, 2 y 3)** plantean cuál debe ser el lugar en terapéutica del nuevo fármaco en relación con los

considerados de elección o indicados como primera línea hasta el momento.

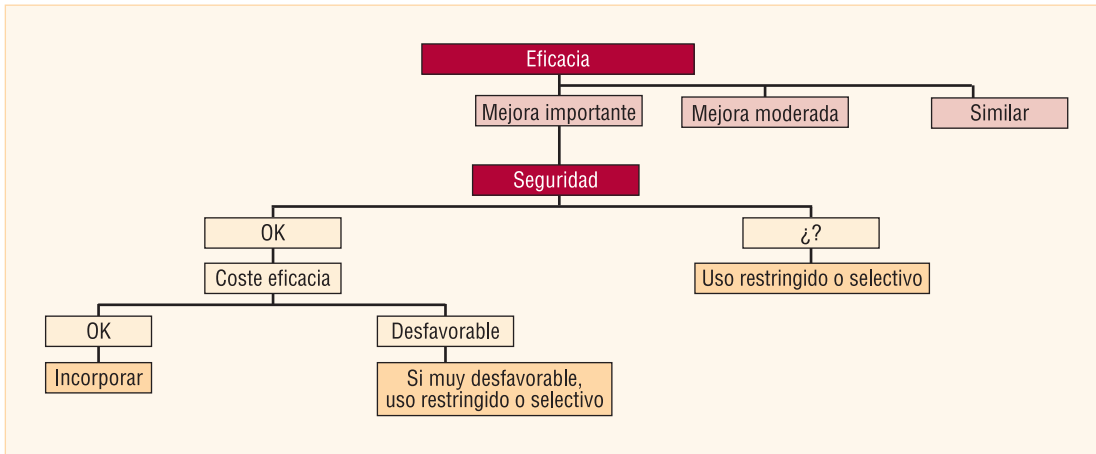
Una vez aplicado alguno de los tres primeros algoritmos, se puede pasar **al algoritmo 4**, que se ha diseñado para ayudar a decidir si el nuevo fármaco tiene algún papel como terapia de segunda línea o en subgrupos de pacientes con características especiales.

Es importante distinguir entre ambas situaciones. La introducción de un nuevo medicamento puede estar justificada para el tratamiento de un problema de salud como primera elección, sustituyendo al tratamiento estándar, o bien puede estar justificado su posicionamiento en un segundo o tercer nivel de indicación, sin perder de vista que en ocasiones los nuevos medicamentos no aportan ningún valor terapéutico añadido en ninguna de las anteriores situaciones.

El posicionamiento terapéutico de un medicamento conviene realizarlo cuando se introduce en el mercado. Cuando se disponga de nuevas indicaciones o de nuevas evidencias, se debe volver a plantear su lugar en la terapéutica mediante la aplicación de los algoritmos.

Todos los ejemplos incluidos se han obtenido de informes técnicos de evaluación presentados a la Comisión de Farmacia y Terapéutica de diferentes hospitales españoles, accesibles a través del grupo GENESIS (<http://genesis.sefh.es/Enlaces/InformesHospitales.htm>).

El diseño de los algoritmos se ha realizado siguiendo los conceptos desarrollados en anteriores publicaciones, ponencias y cursos<sup>24-26,58,59</sup>, en los manuales de procedimiento del grupo GENESIS<sup>30</sup> y del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos<sup>60</sup>.



Algoritmo 1. Posicionamiento terapéutico. Jerarquización de criterios primarios y secundarios. Mejora importante de la eficacia

### Algoritmo 1. El medicamento presenta una mejora importante de la eficacia

En función de las evidencias de eficacia y seguridad, hay que preguntarse: ¿hay más de un posible fármaco de elección?

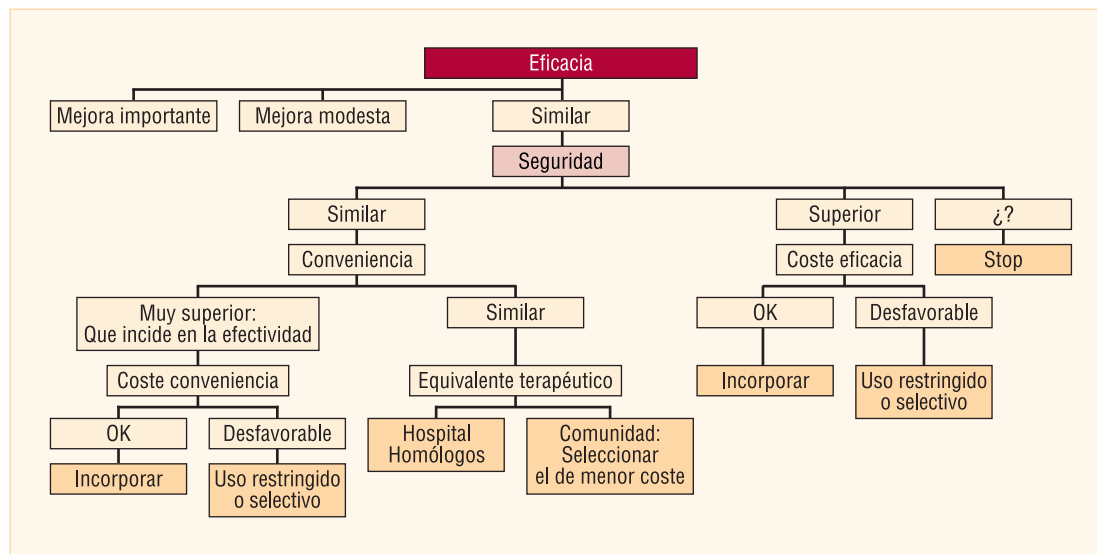
Si la respuesta es que sólo hay uno, debido a una diferencia sustancial de eficacia, se recomendará dicho fármaco, siempre y cuando la diferencia de beneficio-riesgo sea relevante y esté bien documentada. En caso de que el coste-eficacia incremental y el impacto económico sean muy altos, aunque el medicamento tenga mejor balance beneficio-riesgo, resulta adecuado asegurar su máxima eficiencia, utilizándolo en el subgrupo de pacientes que sabemos se va a beneficiar de los efectos positivos del fármaco y que no obtendrían el mismo efecto con otras alternativas terapéuticas (algoritmo 1).

*Ejemplo. Lepirudina en trombocitopenia tipo II asociada a heparina. Produce disminución significativa de la tasa combinada de complicaciones tromboembólicas, muerte y amputaciones. El sangrado es similar al comparador, y el impacto económico en el hospital no será importante ya que la*

*incidencia de la TAH es baja (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital «Severo Ochoa», de 5 de julio de 2006).*

En la práctica, son muy pocas las ocasiones que un nuevo fármaco aporta una mejora importante de la eficacia. Cuando se presenta, el coste-eficacia incremental es muy probable que sea favorable y, por tanto, los casos en que se deba plantear ser selectivos en su uso serán excepcionales. El caso particular de los llamados «medicamentos huérfanos» para enfermedades raras se explica en el siguiente apartado.

La **seguridad** de los medicamentos no es absoluta, y depende de las otras alternativas disponibles. Hay que comparar (p. ej., cerivastatina, que se retiró del mercado por producir rabdomiólisis frente a otras estatinas disponibles para la misma indicación). Depende de la «situación». Por ejemplo, nadie asumiría los efectos secundarios que produce un citostático, en un analgésico para el dolor de cabeza; sin embargo, todos aceptamos estos efectos secundarios para tratar el cáncer. Por este motivo, no se debe hablar



Algoritmo 2. Posicionamiento terapéutico. Jerarquización de criterios primarios y secundarios. Eficacia similar

de seguridad por sí sola, sino de beneficio-riesgo. Éste es el motivo por el que todos los algoritmos parten inicialmente del criterio de eficacia y a continuación, el de seguridad.

### Algoritmo 2. El medicamento presenta una eficacia similar

Si hay más de un posible fármaco de elección, es decir, con criterios primarios de relación beneficio-riesgo *a priori* similares, se aplicarán los pasos recogidos en el algoritmo 2. Con los criterios actuales de aprobación de nuevos fármacos por parte de las agencias reguladoras, en la práctica se presentarán bastantes casos en que debamos aplicar este algoritmo (algoritmo 2).

*Ejemplo 1. Fármacos evaluados por el Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos en los años 2003-2006<sup>61</sup>, clasificados como «No supone un avance terapéutico» y considerados como de eficacia y seguridad similar: alendronato + vitamina D, aripiprazol, brivudina, dutasterida, escitalopram, oxi-*

*codona. Otros clasificados como seguridad desconocida: topiramato, gabapentina (dolor neuropático), duloxetine, tiotropio, pioglitazona, etc.*

*Ejemplo 2. Dabigatrán y rivaroxaban en prevención del tromboembolismo venoso (TEV). Los resultados de la evaluación «...nos indican un **beneficio-riesgo muy similar** de los nuevos anticoagulantes (dabigatrán, rivaroxabán) respecto a enoxaparina cuando se emplean en la prevención del TEV en cirugía ortopédica electiva de rodilla y cadera...», «...De forma indirecta, ambos anticoagulantes orales también presentan una relación beneficio-riesgo similar y se **pueden considerar como equivalentes terapéuticos**» (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario «Son Dureta», de 14 de abril de 2009).*

### Aplicación del criterio de conveniencia

Ante la igualdad en el balance beneficio-riesgo de las diversas opciones, se puede valorar

la conveniencia. Conviene valorar si la mejora de la conveniencia conlleva una mejora objetiva de la efectividad del tratamiento. Deberemos averiguar si se dispone de evidencias documentadas de esta mayor efectividad y si ésta se presenta en todos los pacientes o en un subgrupo de ellos. Si con estos criterios una de las opciones presenta una conveniencia mejor, se calculará la relación coste-conveniencia.

*Ejemplo. Abacavir/lamivudina en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se trata de una combinación a dosis fijas de dos inhibidores de la transcriptasa inversa de análogos de nucleósidos, lo que permite su administración en una toma al día, sin restricciones de alimentos o líquidos, y **además tiene un menor coste** que cada principio por separado (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, de 14 de febrero de 2008).*

Ahora bien, si la relación coste-conveniencia resulta muy elevada, el fármaco podrá reservarse a pacientes con dificultades objetivas en que la conveniencia pueda ser importante (p. ej., un mejor cumplimiento del tratamiento).

*Ejemplo. Pegfilgrastim en neutropenia inducida por quimioterapia. Conclusión: Considerar pegfilgrastim como equivalente terapéutico de filgrastim y lenograstim, en el tratamiento de la neutropenia producida por la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama o leucemia mieloide aguda, **cuando se prevea que su intensidad y duración serán mayores de lo habitual** (Informe para la Comisión*

*de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario «Virgen del Rocío», de 17 de mayo de 2006).*

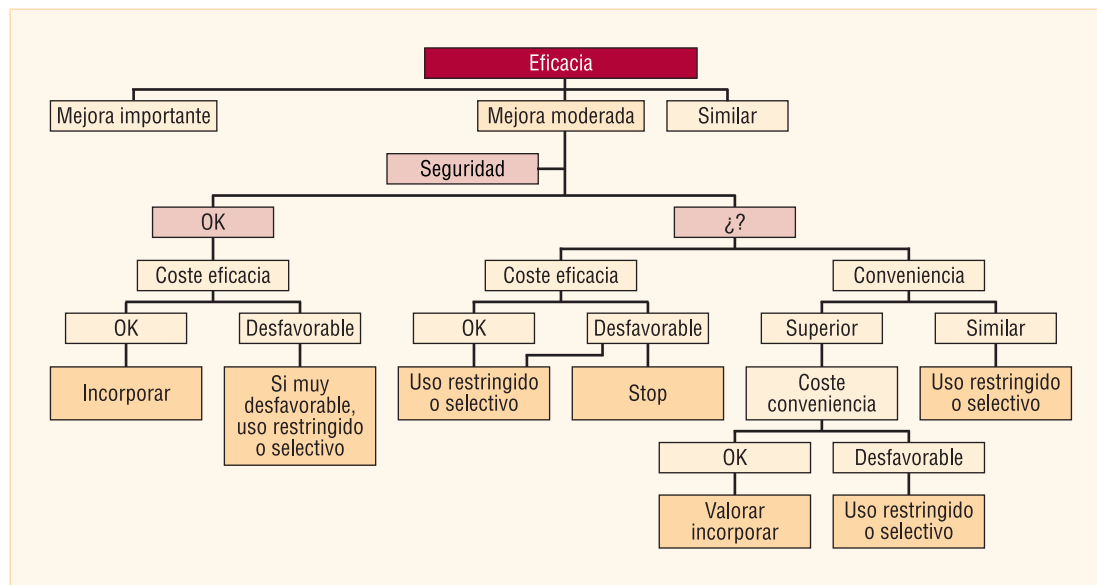
### **Aplicación del criterio de coste**

Cuando las diferencias encontradas en la relación beneficio-riesgo de dos medicamentos son clínicamente irrelevantes, es decir, ambos medicamentos se consideran equivalentes terapéuticos, se deberá elegir como medicamento de elección el de menor coste para el sistema de salud, si es de uso preferente en atención primaria, o bien clasificarlo como homólogo para facilitar su adquisición eficiente en los hospitales.

*Ejemplo. Doripenem. «El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes. Además, **no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad**. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, se incluye en la guía como equivalente terapéutico a las opciones existentes (imipenem y meropenem) para sus indicaciones compartidas» (Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, de 4 de diciembre de 2008).*

### **Aplicación del criterio de seguridad (parte derecha del algoritmo 2)**

Si las diferencias encontradas en la relación beneficio-riesgo de dos medicamentos son importantes, debido a una mayor seguridad volveremos a aplicar los criterios mencionados en el algoritmo 1. Es decir, si hay una diferencia sustancial de seguridad, se recomendará el fármaco más seguro, siempre y cuando la diferencia riesgo-beneficio sea relevante y esté bien documentada. En caso de



Algoritmo 3. Posicionamiento terapéutico. Jerarquización de criterios primarios y secundarios. Mejora moderada de la eficacia

que el coste-eficacia incremental y el impacto económico sean muy altos, hay que utilizarlo en el subgrupo de pacientes que sabemos que se va a beneficiar de su mayor seguridad y que no obtendrían el mismo efecto con otras alternativas terapéuticas.

*Ejemplo. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) frente a inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en la insuficiencia cardiaca. Si se tratan 53 pacientes con IECA en lugar de ARA II, se produce una **retirada de tratamiento por aparición de tos** (datos del estudio VALIANT). El coste al año de evitar 1 caso de tos supera los 9.000 euros. Tratar con ARA II sólo a los pacientes que no toleren IECA es una opción más eficiente.*

Sin embargo, cuando no se tenga la certeza de que la seguridad es superior, no hay que aplicar los criterios secundarios, ya que se debe rechazar directamente dicho medicamento.

### Algoritmo 3. Fármaco que presenta una mejora moderada de la eficacia respecto al resto de opciones

Una última situación que se puede encontrar es que haya un fármaco que presente una mejora moderada de la eficacia respecto al resto de opciones. Para posicionarlo terapéuticamente, se deben seguir los pasos recogidos en el algoritmo 3. En la práctica, esta situación se presentará en bastantes ocasiones.

Si la seguridad es adecuada (lado izquierdo del algoritmo 3), se tendrá en cuenta el coste-eficacia incremental. Si éste es favorable, se propone incorporar el nuevo fármaco para la indicación estudiada, y si es desfavorable, hay que valorar su uso restringido o selectivo en el subgrupo de pacientes que sabemos que se va a beneficiar de los efectos positivos del fármaco y que no obtienen el mismo efecto con otras alternativas terapéuticas (algoritmo 3).

*Ejemplo 1. Temsirolimus en el carcinoma renal (CRM). La evidencia disponible se*

basa en un ensayo clínico en el que se comparó temsirolimus con interferón (IFN). La diferencia obtenida en cuanto a la mediana de la supervivencia global es de 10,9 meses en el grupo con temsirolimus y de 7,3 meses en el grupo con IFN (+3,6 meses). El coste por paciente de 17 ciclos de tratamiento es de 16.135,9 euros, frente al de 8 ciclos de IFN de 2.022,14 euros. **El coste por AVAC con temsirolimus sería de 47.000 euros.** Si tenemos en cuenta el factor de corrección por calidad de vida, este dato estaría muy por encima de los 40.000 euros/AVAC. Su **uso debe restringirse a los siguientes casos:** a) tratamiento de primera línea en el CRM de células claras en el subgrupo de pacientes de mal pronóstico [alto riesgo según criterios del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)]; b) tratamiento de primera línea en CRM en histologías diferentes a células claras, y c) pacientes no candidatos a recibir inhibidores de la tirosinasa (imposibilidad de la vía oral, previsión de no cumplimiento del tratamiento, toxicidad) (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital Universitario «Son Dureta», de 24 de marzo de 2009).

*Ejemplo 2. Aprepitant en prevención de náuseas y vómitos agudos y retardados asociados a quimioterapia altamente emetógena basada en cisplatino o quimioterapia moderadamente emetógena.* En la quimioterapia altamente emetógena, los resultados muestran diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta global. Se puede considerar un fármaco seguro. El coste del tratamiento es elevado, sobre todo si se considera un fármaco no principal sino adyuvante al tratamiento quimioterapéutico. El estudio

de coste-efectividad incremental muestra que en la quimioterapia altamente emetógena es razonable, e incluso muy favorable en grupos de riesgo, como en las mujeres, pero en cambio en la quimioterapia moderadamente emetógena ya es más cuestionable. **Conclusión: aprobación con restricciones** (Informe, propuesta para la Comisión de Farmacia y Terapéutica de l'Institut Català d'Oncologia, de 9 de octubre de 2006).

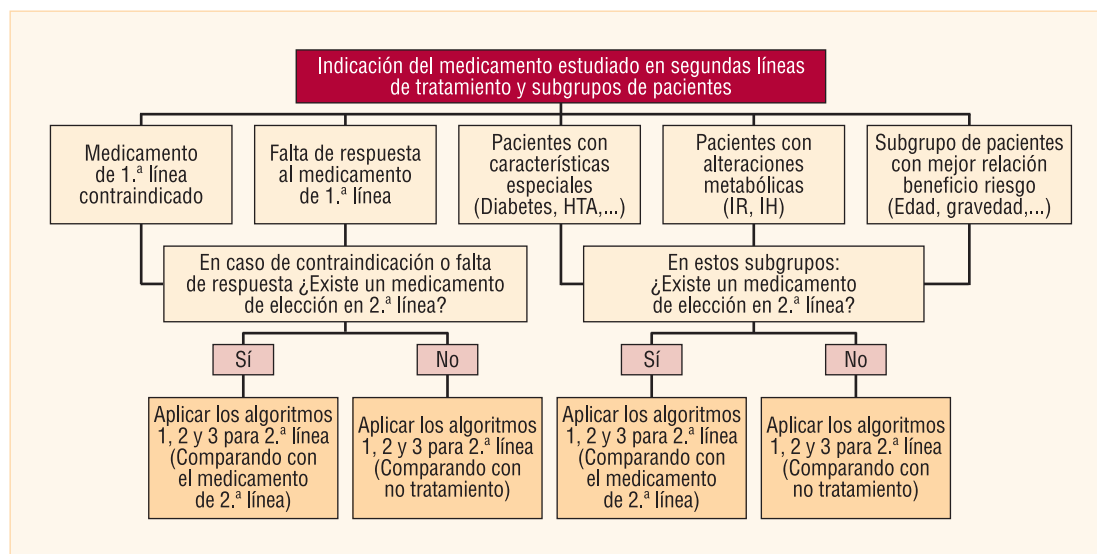
Si la seguridad es dudosa (lado derecho del algoritmo 3), lo que puede ocurrir en fármacos nuevos con menos experiencia de uso que los de referencia, con un perfil de seguridad menos conocido, podemos valorar si el fármaco estudiado presenta o no alguna ventaja en los criterios secundarios.

Si presenta alguna ventaja respecto a la conveniencia o coste-eficacia, hay que valorar su uso selectivo en algunos grupos de pacientes, los que más pueden beneficiarse de la mejora moderada de la eficacia que ofrece o de su superior conveniencia (con impacto comprobado en efectividad), posicionándolo en función de los riesgos conocidos y los asociados a las incertidumbres de seguridad.

#### **Algoritmo 4. Jerarquización de criterios primarios y secundarios en segunda línea de tratamiento y subgrupos de pacientes<sup>10</sup>**

Hay que tener en cuenta su posible indicación como fármaco de segunda o tercera línea en los casos específicos en que no esté indicado el de primera línea. Para ello, se considerarán las condiciones especificadas en el algoritmo 4.

- **Contraindicaciones y alergias a los medicamentos.** Puede ser que el fárma-



Algoritmo 4. Posicionamiento terapéutico. Jerarquización de criterios primarios y secundarios en segundas línea de tratamiento y subgrupos de pacientes

co pueda ser útil en pacientes muy concretos, como en el caso de hipersensibilidad a un grupo farmacológico, de manera que el nuevo fármaco se presente como alternativa válida si hay contraindicación con el de primera elección.

*Ejemplo 1. Levofloxacin, fluorquinolona con actividad frente a grampositivos, negativos y patógenos atípicos del sistema respiratorio. En pacientes con neumonía adquirida en la comunidad ha demostrado una eficacia clínica y bacteriológica similar a los betalactámicos, por lo que es el tratamiento de elección en **pacientes alérgicos**.*

*Ejemplo 2. Ácido zoledrónico está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con riesgo elevado de fractura, que **no toleren o tengan contraindicados** los bifosfonatos orales: no tengan disponible la vía oral, que no puedan estar incorporados al menos 30 minutos des-*

*pués de la dosis de bifosfonato oral, o que presenten afección esofágica que contraindique los bifosfonatos orales, intolerancia gastrointestinal o efectos adversos esofágicos con bifosfonatos orales.*

- **Considerar su indicación en caso de refractariedad o falta de respuesta** al fármaco de primera elección. Observar si hay evidencias directas o indirectas que muestren la utilidad en la indicación de refractariedad al tratamiento de elección.

*Ejemplo 1. Bortezomib en el mieloma múltiple en pacientes >65 años que no toleren la quimioterapia intensiva en dosis elevadas. Mantener la talidomida como tratamiento de primera línea en asociación con melfalán y prednisona, dejando a bortezomib como **tratamiento de segunda línea para el rescate** de los pacientes que hayan fracasado o recidivado a talidomida (Resolución de la Comisión*

de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario «Virgen del Rocío», de enero de 2009).

*Ejemplo 2. Etravirina en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Es el primer inhibidor de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido [ITINN] que tiene una eficacia clínica sostenida en pacientes con resistencia a los ITINN, y se ha demostrado que es posible su uso secuencial después del fracaso virológico con un tratamiento basado en ITINN. Por tanto, etravirina es una nueva opción terapéutica para los pacientes con resistencias a los ITINN de primera generación. Su perfil de seguridad es similar al de otros fármacos antirretrovirales (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Hospital «Son Llátzer», de 30 de marzo de 2009).*

- En **pacientes con características especiales**, que puedan inducir modificaciones del metabolismo de los fármacos (p. ej., insuficiencia renal o hepática), u otras situaciones especiales (p. ej., durante el embarazo). Definir si puede estar indicado en estos casos.

*Ejemplo. Anidulafungina. La Comisión de Farmacia y Terapéutica acuerda su inclusión en el tratamiento de la candidiasis invasiva en adultos no neutropénicos en las siguientes situaciones: a) paciente trasplantado con sospecha o infección por Candida; b) paciente séptico con **fallo hepático grave**, y c) paciente séptico con **disfunción hepática del injerto** probada a través del incremento en la bilirrubina o trastornos de la coagulación (Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica*

*Hospital «Reina Sofía», de 17 de abril de 2008).*

- Valorar si el fármaco estudiado ha demostrado una mejor relación beneficio-riesgo en un **subgrupo concreto** de pacientes con unas determinadas características: niveles de gravedad, edad, tipo de infección, etc.

*Ejemplo 1. Abatacept en la artritis reumatoide. Conclusión: abatacept, en combinación con metotrexato, sólo está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con artritis reumatoide activa **de moderada a severa**, que además hayan presentado fracaso terapéutico o efectos adversos al menos a dos fármacos anti-TNF (Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, de 28 de noviembre de 2007, revisado el 25 de junio de 2008).*

*Ejemplo 2. Daptomicina se incluye como antibiótico restringido, para el tratamiento de la endocarditis infecciosa del lado derecho o la sepsis de origen no respiratorio, cuyo agente etiológico sea Staphylococcus aureus meticilín-resistente, **sólo cuando se presente resistencia clínica a vancomicina, o sensibilidad disminuida** a ésta en pruebas microbiológicas, o en la afectación de la función renal (aclaramiento de creatinina <50 mL/min) (Informe para el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, de 25 de junio de 2008).*

En general, las evidencias que apoyan las indicaciones en segundo nivel o en subgrupos de pacientes son más débiles. La aplicación del algoritmo debe realizarse con cautela.

## EL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO EN SITUACIONES ESPECIALES

### Medicamentos con indicaciones no contempladas en la ficha técnica

La autorización de registro de un nuevo medicamento por parte de las agencias reguladoras como la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), se realiza por solicitud de las compañías farmacéuticas propietarias del medicamento. Se basa en la evaluación de los estudios sobre calidad del producto, estudios preclínicos y ensayos clínicos. De acuerdo con la actual normativa nacional y europea, las agencias aseguran que el fármaco presenta una relación beneficio-riesgo positiva, para una indicación clínica y con unas especificaciones de uso concretas. Esta información se refleja en la ficha técnica del medicamento. La autorización de un nuevo fármaco no implica que éste suponga una aportación clínicamente relevante o que sea coste-efectivo. Una vez el medicamento está en el mercado, la agencia reguladora puede modificar la ficha técnica generalmente por razones de seguridad, pero no interfiere en la actualización de las indicaciones clínicas, ya que sólo la compañía farmacéutica puede solicitar una nueva indicación.

El uso de medicamentos en indicaciones no contempladas en la ficha técnica (*off-label*) es muy frecuente en algunos grupos de fármacos. Algunos estudios señalan que entre el 21%<sup>62</sup> y el 40%<sup>63</sup> de las prescripciones son de este tipo y en determinadas áreas, como en pediatría, o en determinados grupos terapéuticos, como los tratamientos psiquiátricos, es bastante mayor<sup>62</sup>. En unos casos el

uso fuera de indicación no tiene apenas soporte científico<sup>62</sup>, mientras que en otros casos está plenamente justificado, ya que a pesar de disponerse de evidencias adecuadas, no existe un interés comercial de la industria farmacéutica en la realización de los estudios y trámites necesarios con el fin de obtener la autorización de las agencias<sup>64-68</sup>.

En la práctica, la recomendación de empleo de medicamentos en indicaciones diferentes a las de la ficha técnica se contempla en las estrategias de las guías clínicas<sup>62</sup> (p. ej., inmunoglobulinas endovenosas en el Síndrome de Guillain-Barré).

Desde el punto de vista del posicionamiento terapéutico, los criterios que cabe aplicar en las indicaciones de medicamentos no contempladas en la ficha técnica deben ser los mismos (eficacia, seguridad, conveniencia y coste) que para las indicaciones aprobadas, basados en las propuestas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>27</sup>, así como en la metodología empleada para la evaluación y la selección de fármacos y la elaboración de recomendaciones<sup>2,5-7,30,63,69</sup>.

Parece claro que si se dispone de un medicamento sin indicación aprobada en la ficha técnica, pero con ventajas demostradas sobre el resto de fármacos en los criterios primarios de eficacia y seguridad, para una indicación o un paciente específico, dicho medicamento es el que debe posicionarse como de elección, independientemente de la situación formal en la ficha técnica, ya que así se garantiza el mejor beneficio para los pacientes.

Ante dos fármacos con equivalencia documentada en su relación beneficio-riesgo, igualmente parece lógico que se tengan en cuenta los criterios secundarios de conveniencia y coste para posicionar uno de ellos como la alternativa terapéutica más idónea;

en este caso, tanto en beneficio del paciente como de la eficiencia general del sistema público de salud. Todo ello dentro del marco regulador que establece la normativa vigente, basado en la información y el consentimiento del paciente, así como en el respeto a los protocolos terapéuticos asistenciales del centro sanitario (Real Decreto 2009<sup>70</sup>).

### **Medicamentos huérfanos (enfermedades raras)**

Los llamados «medicamentos huérfanos», en la mayoría de casos siguen un proceso de autorización especial por parte de las agencias reguladoras, con el fin de facilitar su disponibilidad para los pacientes. En ocasiones, debido a las propias características de la enfermedad y al pequeño número de pacientes incluidos, los ensayos realizados son de una calidad limitada. Por otro lado, suelen comercializarse con precios extraordinariamente altos, y en bastantes ocasiones el cálculo coste-efectividad se encuentra en el límite del umbral aceptable o lo superan ampliamente.

Los criterios de posicionamiento terapéutico pueden aplicarse igualmente en estos medicamentos, ya que ayudan a ajustar la indicación y el seguimiento de los pacientes de forma precisa, con el fin de conseguir la máxima efectividad y eficiencia<sup>71,72</sup>.

El tratamiento se realizará en consonancia con la política de atención a las características especiales de estos pacientes. Es muy importante que se realice un seguimiento clínico sistemático de los pacientes, con el fin de obtener información sobre la efectividad y la seguridad, y ampliar la documentación de los estudios precomercialización. Este seguimiento también es importante para valorar en un paciente específico que la respuesta al tratamiento sea satisfactoria, lo que facilita la evaluación periódica de los resultados.

Asimismo, al igual que se dispone de una normativa especial para facilitar su registro, sería necesario disponer de la regulación adecuada para su financiación en el sistema público de salud.

### **PROCEDIMIENTOS PARA EL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO**

En la metodología para la elaboración de GPC se contempla la posibilidad y se definen procedimientos para identificar y adaptar una GPC ya publicada, que se considera de calidad, pero que precisa actualizarse y adaptarse al propio entorno. Esta opción será más eficiente que redactar desde su inicio una GPC completa. Guía Salud, por ejemplo, ha publicado recientemente un manual metodológico para la actualización de GPC<sup>8</sup>.

Igualmente, la elaboración de una GT o un PTA debe hacerse de forma eficiente, compaginando la calidad y el rigor científicos con la disponibilidad de recursos y el tiempo de los profesionales que realizan la actividad asistencial. Asimismo, debe ser ágil para responder a las continuas aportaciones y avances que se realizan en el área biomédica y a la aparición de nuevos fármacos.

En general, el posicionamiento terapéutico conviene realizarlo cuando se trata de un medicamento nuevo o cuando se dispone de nuevas evidencias que amplían las indicaciones de fármacos conocidos. Por tanto, el primer paso será identificar el esquema terapéutico previo de referencia, y a continuación se debe decidir si el medicamento de estudio debe sustituir a alguno de los fármacos, o bien debe añadirse a dicho esquema.

En España existen diferentes tipos de organismos, financiados con fondos públicos, que producen información objetiva e inde-

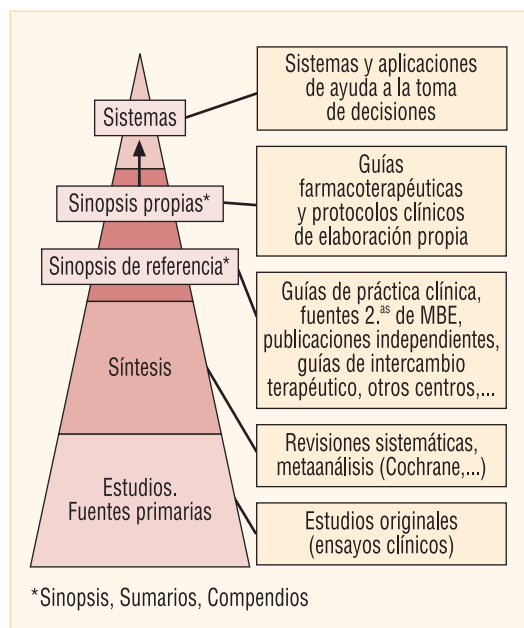


Figura 2. Recursos de información en terapéutica. Adaptado de esquema de Haynes de las 4.5.

pendiente de los intereses promocionales. Su finalidad es contribuir a la mejora de los procesos de toma de decisiones en los distintos niveles del sistema sanitario: planificación sanitaria, gestión y asistencia sanitaria. Hay organismos internacionales que publican evaluaciones y recomendaciones de calidad y rigor. Todo este conjunto de información (la mayor parte asequible en internet) es especialmente útil para elaborar una guía o protocolo terapéutico o posicionar un nuevo fármaco en nuestro ámbito<sup>15,73</sup>.

El procedimiento de posicionar los fármacos dentro de un esquema terapéutico incluye tres pasos que se resumen a continuación:

### Paso 1

Búsqueda de las fuentes de información base para identificar el esquema terapéutico inicial de referencia

Según el esquema de Haynes<sup>74,75</sup> (figura 2), recomendamos iniciar la búsqueda de in-

formación por la parte alta de la pirámide. Si encontramos documentos de calidad y sobre el tema, nos serán muy útiles:

- **Sinopsis propias y de referencia.** Se localizarán en primer lugar las guías y protocolos terapéuticos redactados por facultativos pertenecientes al servicio de salud. Se deben consultar las publicaciones, los protocolos y las guías de hospitales y/o de atención primaria, especialmente las vigentes en el centro donde se redacta el documento, y a continuación las GPC de referencia nacional (Guía Salud) o internacional redactadas por las sociedades científicas o por organismos independientes y de interés para el tema estudiado. Se priorizarán las GPC que tengan en cuenta no sólo los aspectos de MBE, sino también las que tengan en cuenta los aspectos de eficiencia (p. ej., NICE).
- **Fuentes secundarias elaboradas por expertos.** Recursos basados en MBE, compendios y sinopsis basados en revisiones realizadas de forma sistemática: libros, manuales, guías terapéuticas y bases de información biomédica actualizados y de referencia: UptoDate, Clinical Evidence, Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia, Medimecum, British National Formulary (BNF) y su versión en español disponible en la página de internet de la AEMPS, como Guía de Prescripción Terapéutica.
- **Revisiones sistemáticas y metaanálisis.** Biblioteca Cochrane y MEDLINE.

### Paso 2

Comprobar la consistencia de las propuestas terapéuticas de las publicaciones anteriores

Para ello, se determinará el grado de coincidencia en los temas sustanciales de posi-

cionamiento terapéutico entre las diferentes propuestas presentes en dichos documentos y, en caso necesario, se contrastarán sus conclusiones con las propuestas de posicionamiento terapéutico de las fuentes de tipo independiente que se citan más adelante.

Si existe una coincidencia de propuestas en cuanto a la selección del fármaco para la indicación estudiada, se considerará como referente para su posicionamiento terapéutico en la guía o protocolo terapéutico que estamos elaborando. Si hay divergencias sustanciales, si el fármaco que estamos estudiando por su novedad no está todavía incorporado en dichas guías, o si las propuestas de las fuentes anteriores sólo llegan a nivel de grupo terapéutico y no especifican un principio activo, se revisará la información adicional:

- Fuentes secundarias de tipo independiente, como boletines publicados por centros de documentación de comunidades autónomas, informes y evaluaciones de centros de documentación independiente, centros de documentación de las comunidades autónomas de nuestro país, informes de otros centros de referencia internacional, editoriales de revistas, opiniones de expertos, cartas al editor, etc.
- Ensayos clínicos originales de referencia publicados (o metaanálisis). Sólo en caso de duda después de revisar la documentación anterior, consideramos conveniente estudiar el ensayo clínico (o los metaanálisis) originales. Mediante su lectura crítica, hay que tratar de posicionar el fármaco idóneo entre los estudiados. Indudablemente, el acceso y la revisión de las fuentes primarias es la forma más fiable de obtener información objetiva sobre lo que aporta el fármaco. El esquema tradicional de elaboración de una GPC se basa en la revisión sistemática de estas fuentes pri-

marias. En nuestro caso, recomendamos su estudio principalmente cuando no hay información suficiente en el resto de fuentes, lo que se producirá sobre todo en el caso de medicamentos recién comercializados, en que probablemente habrá que acudir al estudio de los ensayos clínicos pivotaes o de registro.

Queda fuera del ámbito de esta monografía una descripción detallada y sistemática de búsqueda bibliográfica. Para el acceso a información elaborada por organismos de nuestro entorno, lo que denominamos «sinopsis propias o de referencia», podemos emplear los motores de búsqueda especializados en la obtención de información independiente. Recomendamos tres:

- Buscador Alquimia. Publicaciones de ámbito preferente nacional orientadas a la evaluación del medicamento (<http://www.elcomprimido.com/FARHSD/AlquimiaA.htm>).
- Buscador Ernesto Barrera. Publicaciones de ámbito preferente nacional, orientadas a terapéutica (<http://ernestobarreral.googlepages.com/>).
- Buscador Haynes del Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Publicaciones de ámbito preferente internacional con acceso directo por la pirámide de Haynes ([http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com\\_content&view=article&id=232&Itemid=275](http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com_content&view=article&id=232&Itemid=275)).

### Paso 3

Adoptar un esquema terapéutico. Para ello, se aplicarán los criterios primarios y secundarios que hemos descrito previamente: eficacia, seguridad, conveniencia y coste

En general, con toda la información anterior podemos centrar la comparación en

unos pocos fármacos, y muchas veces sólo en dos. A partir de su identificación y de las publicaciones y estudios disponibles, hay que aplicar los criterios de posicionamiento, los algoritmos y las instrucciones del capítulo anterior.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno A. Grupo de Trabajo FUINSA sobre Guías Terapéuticas: directrices para el desarrollo y la evaluación de guías terapéuticas: elementos y recomendaciones para su diseño y elaboración. *Med Clin (Barc)*. 2007; 128(3): 100-10.
2. Guía Salud. Guías de Práctica Clínica en el sistema nacional de salud. Preguntas más frecuentes. Publicación electrónica [consultado 20-06-2009]. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/apoyo\\_CFrec.htm](http://www.guiasalud.es/apoyo_CFrec.htm)
3. Marzo-Castillejo M, Alonso P, Rotaeche R. Cómo clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. *Aten Primaria*. 2006; 37(1): 40-50.
4. The AGREE Collaboration. Evaluación de guías de práctica clínica. Instrumento AGREE. 2001. Publicación electrónica [consultado 20-06-2009]. Disponible en: <http://www.agree-collaboration.org/pdf/es.pdf>
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (January 2009). Guidelines Manual. Londres: National Institute for Health and Clinical Excellence [consultado 20-06-2009]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk>
6. Scottish Intercollegiate guideline Network. SIGN 50. A guidelines developer's Handbook. Jan 2008 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>
7. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N.º 2006/01 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/egpc/manuales.html>
8. Grupo de Trabajo sobre Actualización de GPC. Actualización de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud I+CS, 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N.º 2007/02-01 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: <http://www.guiasalud.es/egpc/manuales.html>
9. Bosch M, Diogene E, Laporte JR. Index Farmacològic. Academia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears. 5.ª ed. 2000 [consultado 26-06-2009]. Disponible en: [http://www.icf.uab.es/a\\_primaria/indexf\\_e.htm](http://www.icf.uab.es/a_primaria/indexf_e.htm)
10. Comité Editorial de la Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC). Coordinadores: Vilaseca J, Espinas J. Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia. 3.ª ed. Barcelona: semFYC, 2007.
11. Manual de terapéutica en atención primaria. Comité editorial: Aizpurúa I et al.; coordinadores: Arbonies JC et al. 3.ª ed. Vitoria-Gasteiz: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2006.
12. Guía Farmacoterapéutica de Atención Primaria. Atención Primaria. Zaragoza III. Calatayud, Zaragoza: Servicio Aragonés de Salud, 2004.
13. Guia Farmacoterapèutica d'Intercanvi Terapèutic. Atenció Especialitzada-Atenció Primària, 2.ª ed. Barcelona: Servei Català de la Salut, 2007.
14. Calvo C, Vilanova M. Guía Farmacoterapéutica Interniveles de Illes Balears. El comprimido. 2007; 10: 2-7.

15. Puigventós F, Calvo C, Do Pazo F. Fuentes de información independientes sobre farmacoterapia. Revisión de la oferta en España. El comprimido. 2009; 16: 1-2. Disponible en: [http://www.elcomprimido.com/PDF/fuentes\\_%20informacion\\_CASTELLANO.pdf](http://www.elcomprimido.com/PDF/fuentes_%20informacion_CASTELLANO.pdf)
16. Moreno-González A. Grupo de Trabajo FUINSA sobre Guías terapéuticas: Guías terapéuticas. ¿Qué puede esperarse de ellas? Med Clin (Barc). 2005; 125(11): 421-2.
17. Diogéne E, Rodríguez D. Prólogo en: Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia, 2.ª ed. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona: semFYC, 2004.
18. Ordovás JP, Climente M, Poveda JL. Selección de medicamentos y guía farmacoterapéutica. En: Bonal J, Domínguez-Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E, eds. Farmacia Hospitalaria, 3.ª ed. Barcelona: SCM IM, Doyma, 2002; 63-79.
19. Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Sistema sanitario público de Andalucía, 2008. Internet [consultado 20-06-2009]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/102/html/indice.htm>
20. Duran E, Puigventós F, Ortega A, Requena T, Santos B. Estructura y composición de las comisiones de farmacia de los hospitales españoles. En: 13 Congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS). Sevilla, 4-8 de marzo de 2009 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: [http://genesis.sefh.es/Enlaces/Portal\\_Proyecto\\_FIS\\_Avance\\_resultados.htm](http://genesis.sefh.es/Enlaces/Portal_Proyecto_FIS_Avance_resultados.htm)
21. Tyler LS, Sabrina W, Cole SW, Russell May J, Millares M, Valentino MA, et al.; ASHP Expert Panel on Formulary Management. ASHP Guidelines on the Pharmacy and Therapeutics Committee and the Formulary System. Am J Health-Syst Pharm. 2008; 65: 1.272-83.
22. Grupo de Trabajo Guía Farmacoterapéutica. Guía Farmacoterapéutica de Atención Primaria. Madrid: Instituto Nacional de la Salud, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2001.
23. Arnau J, Laporte JR. Promoción del uso racional de los medicamentos y promoción de guías farmacológicas. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de Epidemiología del Medicamento, 2.ª ed. Barcelona: Salvat, 1993.
24. Calderon B, Puigventós F. El posicionamiento terapéutico de los medicamentos. El Comprimido. 2007; 10: 6-10 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: [http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido\\_n10.pdf](http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/elcomprimido_n10.pdf)
25. Puigventós F, Martínez I, Ventayol P, Delgado O. Definir el lugar del fármaco en terapéutica y las condiciones de uso. Capítulo 3D, págs. 167-174. En: Manual para la evaluación de nuevos fármacos en el hospital. Versión n.º 6, marzo de 2006 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ManualOlotPortadaCast.htm>
26. Puigventós F, Calderón B, Calvo C, Fraga MD. Manual de procedimientos. Posicionamiento de los medicamentos en guías terapéuticas y protocolos clínicos. Melero G, coord. Consejería de Salud i Consum. Versión 1.0, abril de 2008 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: [http://www.elcomprimido.com/FARHSD/Posicionamiento\\_Terapeutico/Versio\\_1\\_0\\_PosTer\\_DocumentoCompleto.pdf](http://www.elcomprimido.com/FARHSD/Posicionamiento_Terapeutico/Versio_1_0_PosTer_DocumentoCompleto.pdf)
27. De Vries TP, Henning RH, Hogerzeilm HV, Fresl DA. Guía de la Buena Prescripción. Ginebra: Organización Mundial de la Salud OMS, 1998.
28. Alegre EJ. Evaluación de nuevos fármacos. Revista Oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospital. 2005; 1(2): 26-34.
29. Rabadán A. Planes de salud, objetivos e intervenciones sanitarias en los contratos-pro-

- grama. En: Nin J, ed. Manual de la gestión de la prescripción farmacéutica en atención primaria. Madrid: SEDAP, 2001.
30. Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Programa Madre. Manual de procedimientos. Versión PDF 3.0, septiembre de 2005 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: <http://genesis.sefh.es/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
  31. Puigventós F, Ventayol P, Martínez-López I, Requena T. Proyecto GENESIS: aproximación a una metodología uniforme de evaluación de medicamentos. En: López-Briz E, Poveda Andrés JL, eds. Evaluación y Selección de Medicamentos Basada en la Evidencia. Madrid: Asociación para la Investigación, Desarrollo e Innovación en Farmacia Hospitalaria, 2009; 149-94.
  32. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Med Clin (Barc)*. 2007; 129(19): 736-45.
  33. Pocock SJ, Ware JH. Translating statistical findings into plain English. Disponible en: [www.TheLancet.com](http://www.TheLancet.com). Published on line April 16, 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)60499-2.
  34. Expósito J, Hernández J, Briones E, Fernández A. Evaluación de las prácticas y del coste efectividad de los tratamientos quimioterápicos en pacientes oncológicos avanzados. Informe 2/2003. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2003.
  35. NICE. Appraisal life extending end of life treatments. Jan 2009. Addendum to section 6.2.25 of the Guide to the Methods of Technology. Approved on 17 December 2008 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/media/88A/F2/SupplementaryAdviceTACEoL.pdf>
  36. Soto A. Grado de innovación de los nuevos medicamentos, propuesta de criterios que deben tenerse en cuenta para su valoración. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132(12): 481-3.
  37. AIFA Italian Medicines Agency. Criteria for ranking therapeutic innovation of the new drugs. Approved CTS July 10, 2007 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: [http://www.agenziafarmaco.it/allegati/integral\\_document.pdf](http://www.agenziafarmaco.it/allegati/integral_document.pdf)
  38. Guyatt G, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falk-Ytterr Y, Schunemann HJ. GRADE: what is «quality of evidence and why is it important to clinicians»? *BMJ*. 2008; 336: 995-8.
  39. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004; 69: 548-556 [consultado 20-06-2009]. Disponible en: <http://www.aafp.org/online/en/home/publications/journals/afp/afpsort.html>
  40. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M. Ensayos de equivalencia y no inferioridad. En: López Briz E, Poveda Andrés JL, eds. Evaluación y Selección de Medicamentos Basada en la Evidencia. Madrid: Asociación para la Investigación, Desarrollo e Innovación en Farmacia Hospitalaria, 2009; 101-18.
  41. Pinteño M, Martínez-López I, Delgado O. Equivalentes terapéuticos: concepto y niveles de evidencia. *El Comprimido*. 2006; 6: 14-8.
  42. Martínez-López I, coord. Grupos de Trabajo PITIB. Manual de procedimientos del programa madre PITIB. Versión 1.1 (18 Feb 2009). Publicación electrónica [consultada 25-06-2009]. Disponible en: <http://www.pitib.es/Portal.htm>
  43. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003; 326: 472.

44. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, et al. Indirect comparisons of competing. *Interv Health Technol Assess.* 2005; 9: 26.
45. Song F, Altman DG, Glenny AM, Eastwood A, Deeks JJ. Adjusted indirect comparison for estimating relative effects of competing healthcare interventions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2; MR000020. DOI: 10.1002/14651858.MR000020.pub.2.
46. Moor TH, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the FDA administration 1998-2005. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1.752-9.
47. Calvo C. Valoración de la adecuación o conveniencia. En: 4.ª Reunión de la Sociedad Castellano-Manchega de Farmacia Hospitalaria, 2008.
48. Puig-Junoy J, Peiró J. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. *Rev Esp Salud Pública.* 2009; 83: 59-70.
49. Oliva J, Puig-Junoy J, Bernal Q. Evaluación económica de medicamentos, experiencias y vías de avance. Una visión complementaria. *Gac Sanit.* 2008, 22: 354-7.
50. Bautista J. Medicamentos homólogos y equivalentes. Intercambio terapéutico. En: López Briz E, Poveda Andrés JL, eds. *Evaluación y Selección de Medicamentos Basada en la Evidencia.* Madrid: Asociación para la Investigación, Desarrollo e Innovación en Farmacia Hospitalaria, 2009; 119-32.
51. Puigventós F. Novedades terapéuticas del año 2000, los retos del médico y del gestor. *Med Clin (Barc).* 2001; 116: 465-8.
52. Puigventós F, Martínez I, Ventayol P, Delgado O. Qué decisión tomar si el medicamento es más eficaz y seguro pero más caro. Capítulo 3C, págs. 139-152. En: *Manual para la Evaluación de Nuevos Fármacos en el Hospital.* Versión n.º 6, marzo de 2006 [consultado 25-06-2009]. Disponible en: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/ManualOlotPortadaCast.htm>
53. Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence, and its value judgments. *BMJ.* 2004; 329: 224-7.
54. Raftery J. Review of NICE's recommendations, 1999-2005. *BMJ.* 2006; 332: 1.266-8.
55. Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE's cost effectiveness threshold. *BMJ.* 2007; 335: 358-9.
56. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002; 16(4): 334-43.
57. De Cock E, Miravittles M, González-Junataney JR, Azanza-Perea JR. Valor umbral del coste por año de vida ganado para recomendar la adopción de tecnologías sanitarias en España: evidencias procedentes de una revisión de la literatura. *Pharmacoeconomics Spanish Research Articles.* 2007; 4(3): 97-107.
58. Calderón B. Criterios para el posicionamiento terapéutico de un fármaco en un esquema terapéutico. 52 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Tenerife, septiembre de 2007.
59. Bautista J. De la evaluación al posicionamiento terapéutico. En: 6.º Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos. Sevilla, mayo de 2007. Disponible en: [http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DOC\\_CD\\_Curso\\_Sevilla\\_2007/PWPoint/32\\_JB\\_Posicionamiento\\_2007.pps](http://www.elcomprimido.com/FARHSD/DOC_CD_Curso_Sevilla_2007/PWPoint/32_JB_Posicionamiento_2007.pps)
60. Catalán A, Recalde JM, Aizpurúa I, Aza M, Erviti J. La experiencia del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CMENM). *Farmacia de Atención Primaria.* 2006; 4 Supl: 7-17.
61. Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos: Procedimientos normalizados de

- trabajo, 7.ª versión, septiembre de 2006. Farmacia de Atención Primaria. 2006; 4 Supl: 19-29 [actualización mayo 2008; consultado 25-06-2009]. Disponible en: [http://www.gencat.cat/ics/professionals/pdf/procediment\\_mixte.pdf](http://www.gencat.cat/ics/professionals/pdf/procediment_mixte.pdf)
62. Stafford RS. Regulating off-label drug use. Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1.426-9.
  63. Gazarian M, Kelly M, McPhee R, Gaudins LV, Waed RL, Campbell J. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *MJA.* 2006; 185: 544-8.
  64. Flores S, Bautista J. Therapeutic anti VEGF in age related macular degeneration: ranibizumab and bevacizumab controversy. *Br J Ophthalmol.* 2008; 92(6): 866-7.
  65. Puigventós F, Gonzalez L, Gibert MJ. Nifedipino, tocolítico de elección en la amenaza de parto pretérmino. *Prog Obstet Ginecol.* 2009; 52(2): 128-31.
  66. Horsley W. Bevacizumab in the management of neovascular age-related macular degeneration. North East Treatment Advisory Group. NHS, April 2009 [consultado 25-06-2009]. Disponible en: <http://www.netag.nhs.uk/files/Bevacizumab%20for%20AMD.%20NETAG%20appraisal%20report.%20April%202009.pdf>
  67. Martínez C, Aguaron A, Giménez A, Ortiz L. Protocolos de medicamentos fuera de indicación. Misoprostol en obstetricia y ginecología. Madrid: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Comunidad de Madrid, 2007; 1-7.
  68. Ramos-Casals M, Brito-Zeró P, Muñoz S, Soto MJ. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore).* 2008; 87(6): 345-64.
  69. Ansani N, Sirio C, Smitherman T, Fedutes-Henderson B, Skledar S, Weber RJ, et al. Designing a strategy to promote safe, innovative off-label use of medications. *Am J Med Qual.* 2006; 21(4): 255-61.
  70. Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Ministerio de Sanidad y Política Social. BOE. 2009.
  71. McCabe C, Claxton K, Tsuchiya A: Orphan drugs and the NHS: should we value rarity? *BMJ.* 2005; 331: 1.016-9.
  72. Burls A, Austin D, Moore D. Commissioning for rare diseases, view from the frontline. *BMJ.* 2005; 331: 1.019-21.
  73. Puigventós F, Calvo C, Do Pazo F. Organismos que producen información y evaluación de medicamentos. Revisión de la oferta en España [consultado 25-06-2009]. Disponible en: [http://www.elcomprimido.com/FARHSD/Alquimia\\_OrganismosEvaluadoresMedicamentosEspanya2008.doc](http://www.elcomprimido.com/FARHSD/Alquimia_OrganismosEvaluadoresMedicamentosEspanya2008.doc)
  74. Haynes RB. Of studies, summaries, synopses, and systems: the 4S evolution of services for finding current best evidence. *ACP Journal Club* 2001; 134: A11-13. *Evidence Based Medicine.* 2001; 6: 36-8.
  75. Haynes RB. Of studies, summaries, synopses, and systems: the 5S evolution of information services for evidence-based healthcare decisions. *Evidence Based Medicine.* 2006; 11: 162-4.