



Artículo especial

Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes



Assessment and positioning of drugs as equivalent therapeutic alternatives

Emilio Jesús Alegre del Rey^a, Silvia Fénix Caballero^{a,*}, Rocío Castaño Lara^b y Francisco Sierra García^c

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

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

^cServicio de Farmacia, Hospital La Inmaculada (AGSNA), Huércal-Overa, Almería, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de julio de 2013

Aceptado el 28 de noviembre de 2013

On-line el 28 de enero de 2014

Introducción

En la práctica clínica, es frecuente disponer de varios fármacos eficaces en la misma indicación. Su posicionamiento en un algoritmo terapéutico dependerá de las evidencias de mayor eficacia y seguridad que apoyen la priorización de uno de los fármacos sobre el resto. Los criterios de registro de las agencias reguladoras permiten la comercialización de nuevos medicamentos que no suponen innovaciones reales ni un avance terapéutico objetivo. Por ello, tan importante es determinar la ventaja comparativa aportada como la ausencia de valor añadido. Definir 2 medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) en eficacia y seguridad ayudará a seleccionar el más adecuado desde el punto de vista de la eficiencia¹.

El concepto de ATE se ha aplicado en los procesos de evaluación y selección de medicamentos que se realizan en los hospitales^{2–4}, como se expone en la *Guía de incorporación de nuevos fármacos* desarrollada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía⁵ y la metodología desarrollada por el Grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria⁶, que son empleadas en comisiones farmacoterapéuticas de ámbito autonómico (Aragón⁷, Andalucía⁸, Baleares⁹, Cataluña¹⁰ o Valencia¹¹).

Un estudio de 2006, realizado en 175 hospitales españoles¹², evaluó la selección de medicamentos y mostró que el 16,2% de los posicionamientos concluían con una declaración de equivalencia.

Se observó también una considerable variabilidad, lo que indicaba la necesidad de una estandarización de la metodología.

Por otro lado, en las guías de práctica clínica, con frecuencia se emite una recomendación dentro de un algoritmo de tratamiento, y se menciona un grupo terapéutico y no un medicamento concreto del grupo, lo que implícitamente indica que no existe preferencia por alguno de ellos. Esto no implica que la utilización de medicamentos para un mismo lugar en terapéutica sea homogénea ni eficiente, en ausencia de criterios de decisión más específicos.

Desde el punto de vista metodológico, parece necesario avanzar en el desarrollo de procedimientos basados en la evidencia, que permitan seleccionar los medicamentos más apropiados para la situación clínica del paciente y de la forma más eficiente. En este artículo se presenta la contribución del Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos en Andalucía (GHEMA), que ha desarrollado la *Guía ATE*. Esta guía fue aprobada por la *Guía farmacoterapéutica hospitalaria de Andalucía*⁸ en 2012, e incorporada a la metodología de apoyo a la evaluación de medicamentos del grupo GENESIS⁶.

El posicionamiento de medicamentos como ATE se modula en relación con 2 ejes básicos:

- A. En primer lugar, a la evidencia derivada de los resultados de los estudios comparativos entre los fármacos evaluados. Los estudios que ofrecen las mayores evidencias de equivalencia son los ensayos clínicos comparativos directos, cuando sus resultados muestran una eficacia similar teniendo en cuenta un rango de equivalencia clínica predeterminado ($\pm \Delta$)¹. Pero muchas veces solo se dispone de un ensayo comparativo de superioridad que muestra (o no) diferencias estadísticamente significativas de eficacia o seguridad. La ausencia de diferencias significativas en un ensayo clínico se ha interpretado en ocasiones como indicador de equivalencia, pero esta por sí sola no aporta tal evidencia¹³. Los criterios de definición de ATE que se presentan en este artículo se basan en criterios clínicos y estadísticos descritos por diversos autores, que permiten interpretar los ensayos clínicos de superioridad, equivalencia y no inferioridad^{1,14–17}. Las alternativas estudiadas tendrán eficacia terapéutica equivalente cuando la diferencia entre ellas no supere un máximo definido previamente (valor delta). Por otro lado, aunque los estudios comparativos directos entre 2 opciones terapéuticas aportan las evidencias más

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: silvia.fenix@yahoo.es, silfenix7@gmail.com
(S. Fénix Caballero).

sólidas para determinar si ambas son o no equivalentes, con frecuencia solo existen ensayos clínicos de cada uno de los fármacos por separado frente a un tercer comparador, y solo es posible realizar una comparación indirecta¹⁸⁻²¹.

B. El segundo eje que modula esta guía es la incorporación de un importante criterio adicional. Se consideran, para cada opción de equivalencia estadística, las consecuencias para el paciente en caso de que se diera un resultado peor y clínicamente relevante en la variable estudiada. Así, se pretende evitar que la consideración de ATE pueda causar un perjuicio grave/irreversible al paciente en un escenario de posibilidades estadísticas. La valoración de las consecuencias clínicas potenciales para el paciente derivadas de la posible ausencia de eficacia del medicamento se incluye en cada una de las categorías.

En la actualidad, la consideración de ATE puede minimizar los costes^{15,22} al seleccionar el fármaco más económico y, además, al promover la competencia de precios en los procesos de adquisición.

Objetivo

Definir los criterios y aportar las herramientas necesarias para evaluar de forma sistemática la equivalencia clínica de 2 o más alternativas terapéuticas, base para recomendar su posicionamiento como ATE.

Método

Definición de alternativa terapéutica equivalente

El concepto^{23,24} que rige el desarrollo metodológico de esta guía se basa en considerar ATE a aquellos fármacos para los que la evidencia científica disponible no muestra un beneficio clínicamente relevante por la utilización de uno u otro en la mayoría de los pacientes que presentan un proceso clínico determinado. Por tanto, se podrían seleccionar indistintamente en dichos enfermos, sin menoscabo de excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos. En tales circunstancias, es razonable utilizar el de menor coste para una adecuada optimización de los recursos^{22,25}.

La declaración como ATE no siempre implica demostración de equivalencia terapéutica con una comparación directa específicamente diseñada al efecto. Puede suceder que, en la mayoría de los pacientes, una vez considerada la mejor evidencia disponible, no existan resultados objetivos que permitan priorizar un fármaco sobre el resto en la decisión terapéutica.

Aplicación

La *Guía ATE* puede aplicarse a la mayoría de los casos que se presentan en la práctica, pero no sustituye el buen juicio del evaluador, que debe asegurarse de que todos los fármacos considerados ATE posean una evidencia similar de eficacia y seguridad. Deben contar con una investigación clínica similar y razonable (diseño de los estudios, número de pacientes incluidos, etc.), de forma que el nivel de evidencia que sostiene su beneficio clínico sea similar.

Estas consideraciones se deben aplicar a fármacos en los que ya se haya constatado su superioridad a placebo o a un tratamiento previo, o bien hayan demostrado no inferioridad con un margen adecuado frente a una alternativa considerada como estándar actual²⁶. En la actualidad, esto se garantiza habitualmente en el proceso de registro. Si se cumple, no existe el riesgo de considerar ATE un fármaco sin eficacia clínica.

Desarrollo

La definición de ATE se basa en la extracción y valoración de los resultados de los estudios clínicos disponibles sobre los medicamentos evaluados, según los siguientes pasos:

- A. *Identificación de estudios*. Búsqueda exhaustiva de estudios comparativos directos y de otros trabajos que aporten información de utilidad. En la *figura 1* se muestra una guía de actuaciones recomendadas según los estudios de partida.
- B. *Definición de 7 categorías o grados de equivalencia (A-G)* en función de un valor límite de relevancia clínica (delta) y los resultados de los estudios con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). La clasificación tiene en cuenta (*fig. 2*):
 1. Si existe diferencia significativa.
 2. Si la medida de efecto se sitúa dentro o fuera del intervalo de equivalencia.
 3. Si el IC 95% de la medida de efecto queda incluido en el margen de equivalencia, lo sobrepasa parcialmente o queda totalmente fuera.
- C. *Criterios de posicionamiento como ATE* en función de las categorías de equivalencia y la posibilidad de que un peor resultado en la variable elegida pueda suponer un perjuicio grave/irreversible para el paciente.

Se contemplan los siguientes pasos:

1. *Disponer de la mejor evidencia* que evalúe el efecto comparado de ambos medicamentos en una variable con la mayor relevancia clínica posible. La validez del posicionamiento final está directamente relacionada con la calidad de los estudios de partida. Teniendo en cuenta su nivel de evidencia, se preferirán, por este orden^{20,21,27}:
 - Ensayo clínico aleatorizado (ECA) o metaanálisis que comparen directamente los fármacos.
 - Comparación indirecta ajustada de ECA frente a comparador común (método de Bucher^{28,29} o metaanálisis indirecto o mixto²⁰).
 - Estudio de cohortes comparativo entre los fármacos (si se carece de evidencia de superior nivel).

En caso de que no se disponga de ninguna de estas evidencias, 2 fármacos podrán ser considerados ATE solo si no se puede demostrar que existan entre ellos diferencias clínicamente relevantes.

2. *Elección de la variable principal para determinar equivalencia*. Debe ser la variable de mayor relevancia clínica que permita una comparación adecuada. Es preferible que sea la variable principal de los estudios, si bien a veces es necesario emplear una variable secundaria cuando esta resulta más relevante²⁷. Al emplear variables binarias (suceso/no suceso) el resultado aporta una reducción absoluta de riesgo (RAR) y un IC 95% para el mismo, aunque puede utilizarse también el riesgo relativo, la *odds ratio* o la *hazard ratio* y sus IC 95%, o la diferencia de medias o de medianas si se usan variables continuas. En los estudios de equivalencia y de no inferioridad suele usarse un intervalo del 97,5% con una sola cola. Este intervalo es también válido.
3. *Determinar la máxima diferencia que se consideraría clínicamente irrelevante: valor delta (Δ)*. Es uno de los puntos más importantes^{30,31}, en tanto que si se selecciona un valor delta muy amplio se incurriría en el error de declarar ATE fármacos que no lo son. La elección del delta debe ser justificada. Se considerará, por orden de preferencia:
 1. Valor delta reconocido por agencias evaluadoras, como la Agencia Europea del Medicamento o la *Food and Drug Administration*^{26,30,32}.

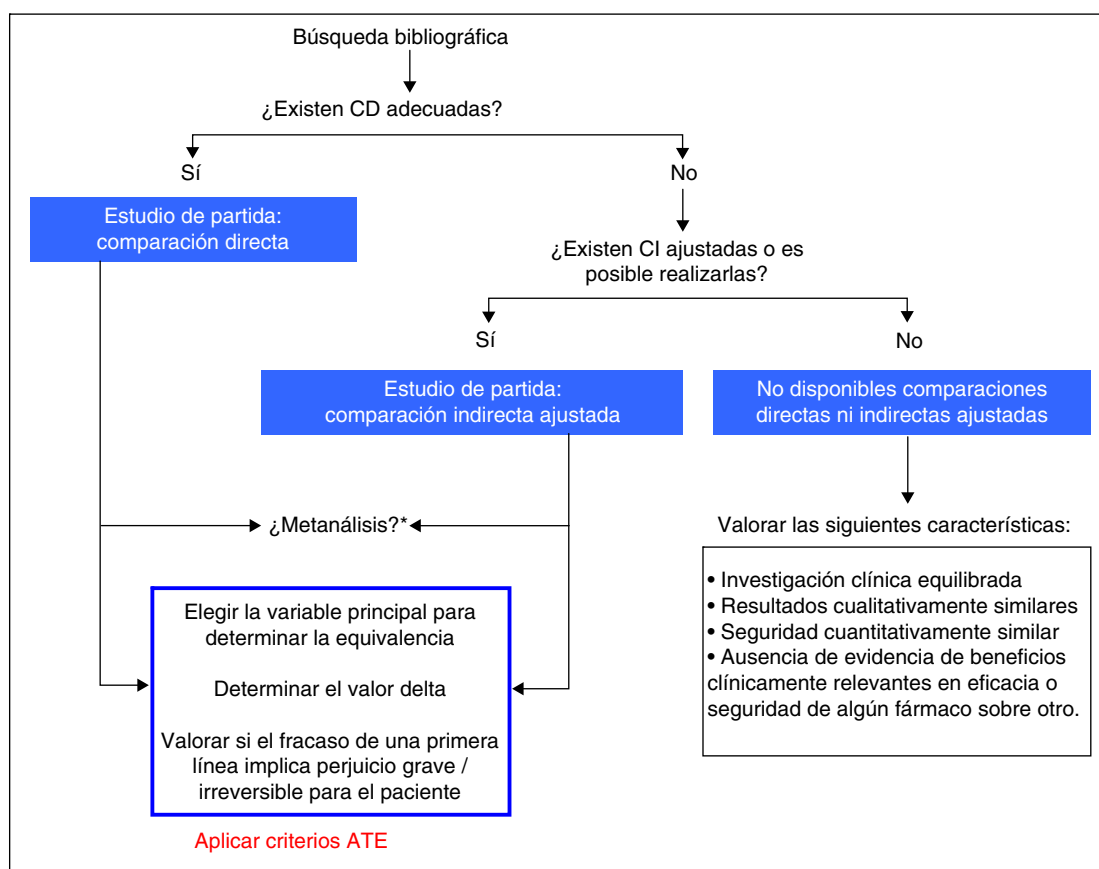


Figura 1. Algoritmo de procedimiento para el estudio de alternativas terapéuticas equivalentes.

ATE: alternativas terapéuticas equivalentes; CD: comparaciones directas; CI: comparaciones indirectas.

*Si existen varios estudios, valorar la posibilidad de realizar un metaanálisis.

- II. Valor delta propuesto por paneles de expertos, preferiblemente independientes.
- III. Valor delta utilizado en ECA de equivalencia o no inferioridad.
- IV. a) Valor de referencia utilizado para el cálculo de muestra en ensayos clínicos con comparador activo; b) fracción del resultado de un fármaco de referencia frente a placebo (por ejemplo, el 50%)^{30,33,34}. Este método se ha aceptado en la aprobación de algunos fármacos, si bien no siempre es adecuado y resulta discutible^{26,32}. El valor obtenido puede cotejarse con el utilizado para el cálculo de muestra en ECA frente a placebo. El delta considerado siempre debe ser inferior a este.

Para establecer el delta debe tenerse en cuenta el tipo de variable^{26,32,35}. Para una variable de gran relevancia clínica, el valor delta será más reducido que si la variable es de menor relevancia. Para expresar el delta es preferible, en principio, usar valoraciones absolutas de riesgo³⁶, como la RAR para variables binarias o la diferencia de medias para las continuas.

Establecer el delta es un proceso complejo que tiene en cuenta diversos aspectos relacionados con cada situación clínica y las opciones terapéuticas disponibles. Cuando no se dispone de un valor consensuado, no basta con determinar un valor numérico, es necesario considerar razonadamente si el delta obtenido resulta clínicamente adecuado.

4. Considerar las implicaciones para el paciente de un resultado peor en la variable seleccionada, es decir, si implica un perjuicio grave o irreversible que no pueda ser corregido, por ejemplo, con la

administración a tiempo de una segunda línea de tratamiento. Esto condicionará el posicionamiento en los casos dudosos/no concluyentes.

5. *Evaluar criterios complementarios: seguridad, comodidad.* Si se concluye que 2 o más medicamentos son ATE con respecto a la eficacia, se debe determinar también si presentan diferencias relevantes en seguridad o comodidad que impidan considerarlos ATE a todos los efectos.

Resultados

En las [tablas 1 y 2](#) se muestran los criterios y recomendaciones propuestas para cada una de las 7 categorías representadas en la [figura 2](#).

Son ATE en todos los casos:

- Categoría A: *equivalente* (estadística y clínicamente). Ausencia de diferencias estadística y clínicamente relevantes. Es el caso más claro de equivalencia.
- Categoría B: *equivalencia clínica* (diferencia irrelevante). Este caso también se considera de equivalencia puesto que, aunque la diferencia existe, es clínicamente irrelevante.

Casos dudosos/no concluyentes de ATE:

- Categoría C: *probable equivalencia clínica*. Este caso es dudoso, ya que el IC sobrepasa el margen de equivalencia. Existe incertidumbre sobre si hay diferencia real, al no ser estadísticamente significativa. Argimón¹⁴ y Delgado Sánchez et al.¹ califican estas situaciones como «no concluyentes». Para clasificarlo como ATE se valorarán las consecuencias potenciales para el paciente:

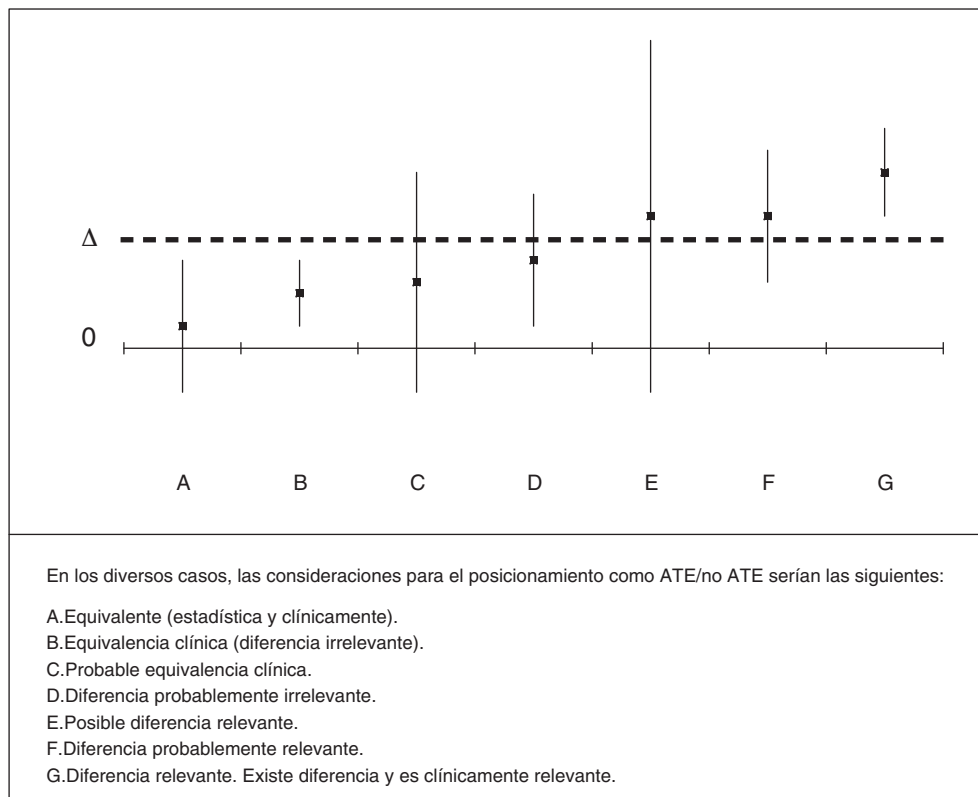


Figura 2. Valores que puede presentar la diferencia y su intervalo de confianza del 95% con respecto al margen de equivalencia y categorías de equivalencia terapéutica definidas en la Guía ATE.

ATE: alternativas terapéuticas equivalentes; Δ : valor delta, límite de relevancia clínica.

Tabla 1
Interpretación de la diferencia

Grado de equivalencia Categorías	Cuestiones para caracterizar la diferencia		Interpretación	
	1. ¿Diferencia estadísticamente significativa?	2. Valor de RAR, OR, RR o HR, ¿excede el valor delta?	3. IC 95%, ¿excede el intervalo de equivalencia?	Diferencia clínicamente relevante
A. Equivalente (estadística y clínicamente)	No	No	No	No
B. Equivalencia clínica	Sí	No	No	No
C. Probable equivalencia clínica	No	No	Sí, parcialmente	Dudoso. Probablemente no (< 50% probabilidades)
D. Diferencia probablemente irrelevante	Sí	No	Sí, parcialmente	Dudoso. Probablemente no (< 50% probabilidades)
E. Posible diferencia relevante	No	Sí	Sí, parcialmente	Dudoso. Probablemente sí (> 50% probabilidades)
F. Diferencia probablemente relevante	Sí	Sí	Sí, parcialmente	Dudoso. Probablemente sí (> 50% probabilidades)
G. Diferencia relevante	Sí	Sí	Sí, totalmente	Sí

HR: hazard ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Tabla 2
Posicionamiento recomendado

Interpretación (diferencia con significación estadística + relevancia clínica)	Posicionamiento recomendado situación 1. Cuando un peor resultado en la variable estudiada <i>no</i> supone un perjuicio grave/irreversible	Posicionamiento recomendado situación 2. Cuando un peor resultado en la variable estudiada <i>sí</i> supone perjuicio grave/irreversible
A. Equivalente (estadística y clínicamente)	ATE	ATE
B. Clínicamente equivalente (diferencia irrelevante)	ATE	ATE
C. Probable equivalencia clínica	ATE	No ATE ^a
D. Diferencia probablemente irrelevante	ATE	No ATE
E. Posible diferencia relevante	ATE ^a	No ATE
F. Diferencia probablemente relevante	No ATE	No ATE
G. Diferencia relevante	No ATE	No ATE

ATE: alternativas terapéuticas equivalentes.

^a Estos casos resultan más dudosos y admiten algunas excepciones (ver justificación previa).

- a) Si el fracaso *no* comporta perjuicio grave/irreversible: puesto que la probabilidad de diferencia clínicamente relevante es menor del 50% (la mayor parte del IC está en el rango de equivalencia), los fármacos pueden ser declarados ATE.
- b) Si el fracaso *sí* comporta perjuicio grave/irreversible: generalmente no se considerarían ATE debido a la elevada relevancia clínica del resultado.

Cabe una consideración: es posible determinar la probabilidad de que el resultado se encuentre fuera del margen de equivalencia. Si se dispone de una comparación directa con una variable dicotómica y de los datos de su tabla de contingencia (pacientes que sufren o no el episodio entre los que reciben tratamiento y control), la probabilidad de que el resultado exceda el margen de equivalencia puede obtenerse mediante la calculadora de Shakespeare et al.³⁷. Esto podría ayudar a avanzar en la toma de decisiones en casos particularmente dudosos. Se tratará, en todo caso, de situaciones excepcionales en las que la declaración como ATE debería ser bien argumentada.

Puede darse otra situación que influiría en el posicionamiento como ATE en este caso: que ambos brazos del IC 95% rebasen el margen de equivalencia, cada uno por un lado. Este caso indica una insuficiente precisión del resultado. Si es imposible precisar más la comparación, podrían considerarse ATE si las probabilidades de que cada uno de los fármacos presente un beneficio relevante sobre el otro están equilibradas, o si la variable estudiada no condiciona un perjuicio grave/irreversible para el paciente.

- Categoría D: *diferencia probablemente irrelevante*. Existe diferencia estadísticamente significativa, pero con mayor probabilidad (mayor del 50%) será clínicamente irrelevante. El IC 95% es suficientemente estrecho e inferior en amplitud al margen de equivalencia. Por tanto, serían considerados ATE solo si el fracaso no condiciona perjuicio grave/irreversible para el paciente.
- Categoría E: *posible diferencia relevante*. La diferencia es potencialmente relevante, pero estadísticamente no significativa. Revela una evidencia clínica muy imprecisa sobre la comparación. Puede ocurrir que solo un brazo del IC 95% rebase el margen de equivalencia o que sean los 2; en ambos casos el posicionamiento como ATE se basaría en los siguientes puntos:
 - A. Si el fracaso *no* comporta perjuicio grave/irreversible: generalmente, podrían considerarse ATE ante la falta de diferencia significativa, pero, en todo caso, conviene considerar antes lo siguiente:
 - Obtener evidencia de mayor precisión: si el resultado proviene de una comparación directa con muestra demasiado reducida. Se podría recurrir a comparaciones indirectas para aumentar la precisión.
 - Comprobar qué resultado han presentado los fármacos frente a comparadores comunes. Solo si han presentado el mismo resultado (ambos mejores, o ambos sin diferencias relevantes/significativas) podrían considerarse ATE.
 - B. Si el fracaso *sí* comporta perjuicio grave/irreversible: la probabilidad de diferencia relevante es muy elevada, por lo que no se podrían considerar ATE.

No son ATE en ningún caso:

- Categoría F: *diferencia probablemente relevante*. Existe diferencia (estadísticamente significativa), y una alta probabilidad (más del 50%) de que sea clínicamente relevante.
- Categoría G: *diferencia relevante*. Existe diferencia, y es clínicamente relevante.

Discusión

Un avance de esta guía se ha empleado en algunas evaluaciones publicadas por el grupo GHEMA (fármacos biológicos en psoriasis, artritis reumatoide y artritis psoriásica³⁸⁻⁴⁰), evaluaciones del grupo GENESIS (nuevos anticoagulantes en fibrilación auricular⁴¹), y publicaciones en revistas científicas^{35,42}. De la experiencia de su aplicación podemos extraer algunas limitaciones y consideraciones adicionales.

En ocasiones sucede que entre 2 fármacos analizados no existen comparaciones directas con variables relevantes ni se dispone de comparaciones indirectas ajustadas válidas (fig. 1). Para evaluar cuantitativamente el posicionamiento como ATE, se desaconseja el uso de comparaciones indirectas no ajustadas o de validez rechazable. Esto último puede suceder por ausencia de ensayos clínicos adecuados para la comparación, o bien porque estos carezcan de homogeneidad en el resultado del grupo control o de la similaridad necesaria para realizar una comparación indirecta válida.

En estos casos de carencia de evidencia comparativa, los fármacos solo se podrían considerar ATE si reúnen las siguientes características:

- Investigación clínica equilibrada (nivel de evidencia similar) entre los medicamentos analizados, en el global de pacientes y en los diversos subgrupos más relevantes. Si un fármaco posee evidencia de eficacia para un subgrupo relevante de pacientes y el otro no, no se considerarían ATE en ese subgrupo.
- Resultados cualitativamente similares en eficacia si se han realizado ensayos clínicos frente a comparadores comunes: ambos deben haber obtenido resultados superiores, inferiores, o sin diferencias significativas.
- Seguridad cuantitativamente similar en la incidencia global de reacciones adversas, así como en la incidencia de reacciones adversas graves.
- Ausencia de evidencia de beneficios clínicamente relevantes en eficacia o seguridad que obligue a preferir uno u otro fármaco en la mayoría de los pacientes. Si existen subgrupos de pacientes con un beneficio en eficacia o seguridad que sea clínicamente relevante y que aconseje la selección de un fármaco en particular, se excluirá dicho subgrupo de la consideración de ATE.

Otra limitación de esta guía es que no puede sistematizar completamente el proceso de decisión. El posicionamiento de un medicamento es un proceso muy complejo, que implica considerar todos los criterios (eficacia, seguridad, comodidad y relación coste/eficacia) desde una perspectiva multidisciplinar. El buen juicio de los evaluadores en su aplicación y en la decisión final resulta insustituible.

El posicionamiento de medicamentos como ATE constituye una herramienta de minimización de costes. No excluye que determinados fármacos puedan usarse preferentemente en subgrupos en los que sí han mostrado superioridad frente a sus alternativas. El debate sobre su aplicación debería centrarse en los aspectos científico-técnicos y metodológicos que garantizan que nuestros pacientes reciben los tratamientos más apropiados, lo que también implica considerar la eficiencia para ellos mismos y para el sistema sanitario. Este artículo pretende contribuir a facilitar el posicionamiento terapéutico y seleccionar el medicamento más apropiado para cada situación clínica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a Francesc Puigventós Latorre, Pere Ventayol Bosch y Olga Delgado Sánchez (Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca), Nuria Muñoz Muñoz (Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla), María Dolores Fraga Fuentes (Hospital General de la Mancha Centro, Alcázar de San Juan), Manuel Cárdenas Aranzana (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba), Javier Bautista Paloma y Sandra Flores Moreno (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla) y Jesús Francisco Sierra Sánchez (Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera).

Bibliografía

- Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Pinteño Blanco M, Ventayol Bosch P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Med Clin (Barc)*. 2007;119:736–45.
- Puigventós F, Santos-Ramos B, Ortega A, Durán-García E. Structure and procedures of the pharmacy and therapeutic committees in Spanish hospitals. *Pharm World Sci*. 2010;32:767–75.
- Bautista J. Medicamentos homólogos y equivalentes. En: López-Briz E, Poveda JL, editores. Evaluación y selección de medicamentos basada en la evidencia. Valencia: Asociación para la investigación, desarrollo e innovación en farmacia hospitalaria; 2009. ISBN: 978-84-612-8911-0.
- Delgado Sánchez O, Puigventós Latorre F, Llodrà Ortola V, Comas Gallardo F, Cervera Peris M, Sánchez Pedroche A, et al. Programa de equivalentes terapéuticos en el medio hospitalario. *Rev Clin Esp*. 2000;200:261–70.
- Santos Ramos B, Flores Moreno S, Briones Pérez de la Blanca E, Marín Gil R, Gallego Villanueva S, Bautista Paloma J. Actualización de la guía para la incorporación de nuevos fármacos. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2007. ISBN: 978-84-932545-8-2 [consultado 23 Jul 2013]. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevavaetsa/up/AETSA_2006_03_GINF.pdf
- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega O, López-Briz E, Arocas V, et al. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH; 2013 [consultado 10 Jul 2013]. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- Boletín Oficial de Aragón. Orden de 22 octubre de 2009, de la Consejera de Salud y Consumo, por la que se regula la constitución y funcionamiento de la Comisión de Evaluación del Medicamento de los hospitales del Sistema Sanitario Público de Aragón. BOA núm 223 de 17-11-2009. p. 27150-173 [consultado 3 Oct 2011]. Disponible en: <http://www.boa.aragon.es/cgi-bin/BOAE/BRSCG?CMD=VEROBJ&MLKOB=457416463030>
- Servicio Andaluz de Salud. Proceso de actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía [consultado 19 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/contenidos/publicaciones/datos/321/html/genesis.htm>
- Servei de Salut Illes Balears. Comisión de Evaluación de Medicamentos. Introducción a la actividad de la comisión. El comprimido.com [consultado 28 Abr 2011]. Disponible en: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/evaluacion_portada.htm
- Clopés A. Els nous medicaments oncològics: com diferenciar la innovació. Servei Català de la Salut. Butlletí Efarma RSB. 2009;8:1-3 [consultado 3 Oct 2011]. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/CatSalut_territori/barcelona/documents/efarma_08.pdf
- Diari Oficial de la Comunitat Valenciana. Agència Valenciana de Salut. Resolución de 28 de enero de 2011, de la Gerencia de la Agencia Valenciana de Salud, por la que se aprueba el protocolo normalizado de trabajo para la evaluación de novedades terapéuticas y la estructura de los informes técnicos de evaluación. [2011/1524] [consultado 23 Jul 2013]. Disponible en: http://www.docv.gva.es/datos/2011/02/14/pdf/2011_1524.pdf
- Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Ortega Eslava A, Durán-García ME, en representación de GENESIS de la SEFH. Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las Comisiones de Farmacia y Terapéutica en los hospitales en España. *Farm Hosp*. 2011;35:305–14.
- Argimon J. La ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:701–3.
- Argimón JM. El intervalo de confianza: algo más que un valor de significación estadística. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:382–4.
- Garrido-García J, Ruiz-Díaz MA. Demostración de equivalencia terapéutica previa al análisis de minimización de costes. ¿Cuándo es legítimo utilizar el análisis de minimización de costes? *Pharmacoeconomics - Spanish Research Articles*. 2012;9:109–16.
- Bosmans JE, de Bruijne MC, van Hout HP, Hermens ML, Adèr HJ, van Tulder MW. Practical guidelines for economic evaluations alongside equivalence trials. *Value Health*. 2008;11:251–8.
- Tamayo-Sarver JH, Albert JM, Tamayo-Sarver M, Cydulka RK. Advanced statistics: How to determine whether your intervention is different, at least as effective as, or equivalent: A basic introduction. *Acad Emerg Med*. 2005;12:536–42.
- 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.
- Caldwell DM, Welton NJ, Ades AE. Mixed treatment comparison analysis provides internally coherent treatment effect estimates based on overviews of reviews and can reveal inconsistency. *J Clin Epidemiol*. 2010;63:875–82.
- Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 1. *Value Health*. 2011;14:417–28.
- Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: Report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices: Part 2. *Value Health*. 2011;14:429–37.
- Moon JC, Flett AS, Godman BB, Grosso AM, Wierzbicki AS. Getting better value from the NHS drug budget. *BMJ*. 2010;341:c6449.
- Rodríguez Artalejo F. Los costes de la asistencia sanitaria y el consumo de medicamentos. En: Rey Calero J, editor. *Fundamentos de Epidemiología Clínica*. Madrid: Ed. McGraw-Gill; 1995.
- Bergstrom K, Ellis M, Keenan-Milligan M, Mucenski J, Williams D. Strategies for therapeutic interchange of biotechnology medicines: Proceedings of an invitational conference. *Hosp Pharm*. 2000;35:377–92.
- Clopés A, Puigventós F. La evaluación de nuevos medicamentos en España, ¿razonamiento o racionalidad? *Gest Clin Sanit*. 2011;13:43–5.
- Food and Drug Administration. Guidance for industry non-inferiority clinical trials. March 2010 [consultado 12 Jun 2012]. Disponible en: www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM202140.pdf
- 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. *J Am Board Fam Pract*. 2004;17:59–67.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:683–91.
- Wells GA, Sultan SA, Chen L. Indirect treatment comparisons. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 [Internet] [consultado 13 Jun 2012]. Disponible en: <http://www.cadth.ca/en/publication/884>
- Lange S, Freitag G. Special invited papers section: Therapeutic equivalence—Clinical issues and statistical methodology in noninferiority trials. *Biom J*. 2005;47:12–27.
- Hung HM, Wang SJ, O'Neill R. A regulatory perspective on choice of margin and statistical inference issue in non-inferiority trials. *Biom J*. 2005;47:28–36.
- EMA. Guideline on the choice of the non-inferiority margin. July 27th 2005. Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99 [consultado 13 Jun 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003636.pdf
- James Hung HM, Wang SJ, Tsong Y, Lawrence J, O'Neil RT. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. *Stat Med*. 2003;22:213–25.
- Holmgren EB. Establishing equivalence by showing that a specified percentage of the effect of the active control over placebo is maintained. *J Biopharm Stat*. 1999;9:651–9.
- Gallego-Galisteo M, Villa-Rubio A, Alegre-del Rey E, Márquez-Fernández E, Ramos-Báez JJ. Indirect comparison of biological treatments in refractory rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2012;37:301–7.
- Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010;340:c332.
- Shakespeare TP, Gebski VJ, Veness MJ, Simes J. Improving interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. *Lancet*. 2001;357:1349–53.
- Castaño R, Alegre E, Ríos E. Terapia biológica en psoriasis en placas. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2010 [consultado 15 Jun 2012]. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>
- Gallego M, Sánchez R, Márquez E. Certolizumab pegol y otros fármacos biológicos en artritis reumatoide. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2010 [consultado 15 Jun 2012]. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>
- Péñix S, Alegre E. Terapia biológica en artritis psoriásica. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2011 [consultado 15 Jun 2012]. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>
- Anticoagulantes orales. Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe para el grupo GENESIS de la SEFH. 2012 [consultado 15 Jun 2012]. Disponible en: <http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis/>
- Féñix-Caballero S, Alegre-del Rey EJ, Castaño-Lara R, Puigventós-Latorre F, Borrero-Rubio JM, López-Vallejo JF. Direct and indirect comparison of the efficacy and safety of adalimumab, etanercept, infliximab and golimumab in psoriatic arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38:286–93.