

# Guía ATE

## Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes

---

Guía ATE, borrador actualización del 15/06/2012

Emilio Jesús Alegre Del Rey  
Silvia Fénix Caballero  
Rocío Castaño Lara  
Francisco Sierra García  
Esther Márquez Saavedra

Grupo GHEMA (Grupo hospitalario de evaluación de medicamentos de Andalucía)

---

En Enero de 2011 se realizó el primer borrador de esta Guía, el cual se envió junto con 3 casos prácticos a 16 expertos con formación y experiencia en evaluación de medicamentos, en febrero de 2011. Todos los encuestados respondieron que estaban de acuerdo con la Guía de manera global, y la mitad respondieron a las preguntas sobre los casos prácticos y la encuesta. El grado de acuerdo con la Guía ATE que resultó de la encuesta fue muy alto. El grado de coincidencia en la calificación de los tres casos prácticos como ATE o no, fue total. Las aportaciones de los expertos fueron tenidas en cuenta para la elaboración del borrador final de la Guía. Se referían fundamentalmente a la determinación del delta de equivalencia (por lo que se ha añadido un apartado sobre este punto), al posicionamiento del caso E (se ha añadido en las excepciones una determinación cuantitativa del riesgo de diferencia relevante) y a insistir en la consideración de factores adicionales (fundamentalmente la seguridad) antes de considerar los fármacos ATE a todos los efectos.

El borrador de esta Guía se usó en algunas evaluaciones del grupo GHEMA (fármacos biológicos en psoriasis<sup>1</sup>, certolizumab y otros fármacos biológicos en artritis reumatoide<sup>2</sup>, fármacos biológicos en artritis psoriásica<sup>3</sup>), siendo aprobadas por el Comité de actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía (GFTHA), así como en una evaluación de GÉNESIS (nuevos ACO en fibrilación auricular)<sup>4</sup>. También se ha aplicado en dos comparaciones indirectas (biológicos en psoriasis<sup>5</sup> y nuevos anticoagulantes orales en profilaxis antitrombótica en cirugía de cadera<sup>6</sup>) presentadas como comunicaciones orales a congresos de la SEFH y la SAFH, respectivamente, donde obtuvieron sendos premios a la mejor comunicación. Tras la implementación de las mejoras sugeridas y los comentarios de varios expertos que aportaron consideraciones al borrador, el Comité de Actualización de la GFTHA dio su aprobación a la Guía en Junio de 2012.

## **Guía ATE**

# **Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes.**

---

## **INTRODUCCIÓN**

En la práctica clínica, es frecuente disponer de fármacos que han mostrado eficacia en la misma indicación. A nivel de posicionamiento terapéutico y de cara a una gestión eficiente, interesa considerar si dos o más fármacos presentan o no diferencias clínicamente relevantes entre sí, para ser considerados equivalentes. La consideración de **alternativas terapéuticas equivalentes** puede minimizar los costes<sup>7</sup>, no sólo al seleccionar el fármaco más económico, sino, además, al promover la competencia de precios en los procesos de adquisición.

En ocasiones, dispondremos de un ensayo clínico de equivalencia que nos muestre su similar eficacia teniendo en cuenta un rango de equivalencia clínica predeterminado ( $\pm\Delta$ )<sup>8,9</sup>. En cambio, otras veces no disponemos más que de un ensayo de superioridad que muestra (o no) diferencias estadísticamente significativas, las cuales pueden ser o no clínicamente relevantes. Es más, con frecuencia sólo contamos con ensayos clínicos de cada uno de los fármacos por separado, frente a placebo o a un estándar de tratamiento, con la posibilidad de realizar una comparación indirecta ajustada<sup>10-17</sup>. Incluso, en el mejor de los casos, antes citado, cuando disponemos de ensayos clínicos de equivalencia o no inferioridad, se pueden presentar resultados no concluyentes<sup>18,19</sup>, que plantean un dilema a la hora de posicionar el fármaco en la terapéutica.

Consideramos alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)<sup>20</sup> a aquellos fármacos que se pueden utilizar indistintamente para el tratamiento de la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, sin que *a priori*, una vez consultada la mejor evidencia disponible, pueda esperarse un beneficio mayor y clínicamente relevante por la selección de uno u otro. La declaración como ATE no siempre implica demostración de equivalencia terapéutica en un ensayo clínico con una comparación directa específicamente diseñada al efecto. Puede suceder que, en la mayoría de los pacientes, una vez considerada la mejor evidencia disponible, *no existan resultados objetivos que obliguen a decantarse por un fármaco o por otro en la decisión terapéutica*. En tal caso, entre dos tratamientos de similar beneficio esperado, es razonable utilizar el de menor coste para un aprovechamiento adecuado de los recursos<sup>21</sup>, sin perjuicio de posibles excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos.

## **OBJETIVO**

El objetivo de esta guía es evaluar la posible equivalencia clínica de dos alternativas que se desean comparar para su posicionamiento terapéutico. Dicha evaluación aportará una interpretación de la posible equivalencia y una recomendación para su posicionamiento o no como ATE.

## **DATOS DE PARTIDA y APLICACIÓN DE LA GUÍA**

La presente guía 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 como ATE posean una evidencia similar de eficacia y seguridad. Por tanto, los fármacos a comparar deben contar con una investigación clínica equilibrada y razonable (diseño de los estudios, número de pacientes incluidos en los mismos, etc.), de forma que el grado de evidencia que sostiene el beneficio clínico de ambos sea similar.

Estas consideraciones se aplican a fármacos en los que ya se ha constatado previamente, en el proceso de registro, su superioridad a placebo (o incluso a un tratamiento anterior, superado de forma clínicamente relevante, que se emplea como referencia en la patología estudiada). Si no fuese así con uno de ellos, habría que recurrir a una comparación indirecta para constatar su superioridad frente a placebo o al tratamiento anterior ya superado.

Existen, por tanto, dos situaciones en las que no podrán considerarse ATE:

- Si los fármacos a comparar no han demostrado superioridad frente a placebo.
- Si uno de los fármacos ha demostrado superioridad clínicamente relevante frente a un estándar de tratamiento y el otro no.

En estos casos, correríamos el riesgo de considerar ATE un fármaco que no ha mostrado eficacia clínica<sup>22</sup>.

Para aplicar esta guía es necesario:

1. **Disponer de la mejor evidencia** que evalúe el efecto comparado de ambos medicamentos en una variable con la mayor relevancia clínica posible. Si empleamos variables binarias (evento/no evento), el resultado nos aportará una reducción absoluta de riesgo y un intervalo de confianza (IC95%) para el mismo, aunque podría aplicarse también usando el RR, OR o HR y sus IC95%\*, o incluso la diferencia de medias o de medianas si se usan variables continuas.

Para disponer de esta evidencia es imprescindible una búsqueda exhaustiva en la literatura, y puede ser necesaria una compilación de la información encontrada, por ejemplo, mediante la realización de un meta-análisis cuando existan varios ensayos clínicos comparativos, o una comparación indirecta ajustada, cuando existan varios ensayos clínicos frente a un comparador común.

La validez del resultado de la aplicación de esta guía está directamente relacionada con la calidad de los estudios de partida. Teniendo en cuenta el nivel de evidencia que proporcionan, se preferirán, por este orden<sup>10,11,19, 23</sup>:

- Ensayo clínico aleatorizado (ECA) que compare directamente los dos fármacos, o meta-análisis de los ECA disponibles que los comparen directamente.*
- Comparación indirecta ajustada de ECA frente a comparador común (p. ej., por el método de Bucher<sup>24,25</sup> o metaanálisis indirecto o mixto<sup>26</sup>.*
- Estudio de cohortes comparativo entre los fármacos (cuando no se disponga de ensayos clínicos comparativos, ni de ensayos clínicos frente a un comparador común).*

*\* En los estudios de equivalencia y de no inferioridad suele usarse, en lugar del IC95%, un intervalo del 97,5% con una sola cola. Este IC97,5% es igualmente válido para utilizar este protocolo.*

Puede darse el caso de que no se disponga de ninguna de estas evidencias para evaluar si dos fármacos pueden o no ser considerados ATE. En ese caso, podrían ser considerados ATE sólo si se puede argumentar, una vez tomada en consideración la mejor evidencia disponible, que no existen entre ellos diferencias objetivas y clínicamente relevantes que condicionen el uso de uno u otro fármaco en la generalidad de los pacientes, y que por tanto es razonable elegir el de menor coste. Para esto siempre es necesario considerar no sólo la eficacia, sino también la seguridad y la comodidad de uso<sup>27-29</sup>.

## **2. Elegir la variable principal para la determinación de equivalencia.**

Debe ser la variable de mayor relevancia clínica que nos permita una comparación adecuada de los fármacos mediante la evidencia disponible. Es preferible que sea, además, la variable principal de los ensayos clínicos, si bien a veces es necesario emplear una variable secundaria cuando ésta resulta más relevante clínicamente<sup>23</sup>.

## **3. Determinar la máxima diferencia que se consideraría clínicamente irrelevante: margen de equivalencia o valor delta ( $\Delta$ ).**

Para ello, se considerará por orden de preferencia las referencias actualizadas que pueden proporcionárnoslo:

- I. Valor delta reconocido por agencias evaluadoras como la EMA o la FDA<sup>22,30</sup>.
- II. Valor delta propuesto por paneles de expertos, preferiblemente independientes.
- III. Valor delta utilizado en ensayos clínicos de equivalencia o de no inferioridad.
- IV.
  - i. Valor de referencia utilizado para el cálculo de muestra en ensayos clínicos con comparador activo.
  - ii. Fracción del resultado de un fármaco de referencia frente a placebo (se ha usado, p. ej., el 50% de este valor)<sup>31,32</sup>. Este método se ha aceptado en la aprobación de algunos fármacos por las agencias reguladoras, si bien no siempre es adecuado y resulta discutible<sup>22,30</sup>. El valor obtenido puede cotejarse con el valor de referencia utilizado para el cálculo de muestra en ensayos clínicos frente a placebo. El valor delta considerado siempre debe ser inferior a éste.

El valor delta es siempre un criterio clínico convencional. Para establecerlo debe tenerse en cuenta el tipo de variable<sup>22,30,33</sup>. Para una variable final de gran relevancia clínica con resultado irreversible, el valor delta será más reducido que si la variable es intermedia o de menor relevancia clínica, o si el resultado del fracaso terapéutico es reversible.

En general el establecimiento del valor delta es un proceso complejo que tiene en cuenta diversos aspectos relacionados con la situación clínica estudiada y las opciones terapéuticas disponibles en cada momento. Especialmente en los casos III y

IV, en los que no se dispone de un valor consensuado, no basta con disponer de un valor numérico, es necesario considerar razonablemente si el delta así obtenido resulta clínicamente adecuado. De la solidez del valor delta depende en gran medida la validez de este análisis<sup>22,30</sup>. Al final de la evaluación, es necesario detallar cómo se ha obtenido el valor delta y justificarlo.

#### **4. Considerar las implicaciones para el paciente de un resultado peor en la variable seleccionada**

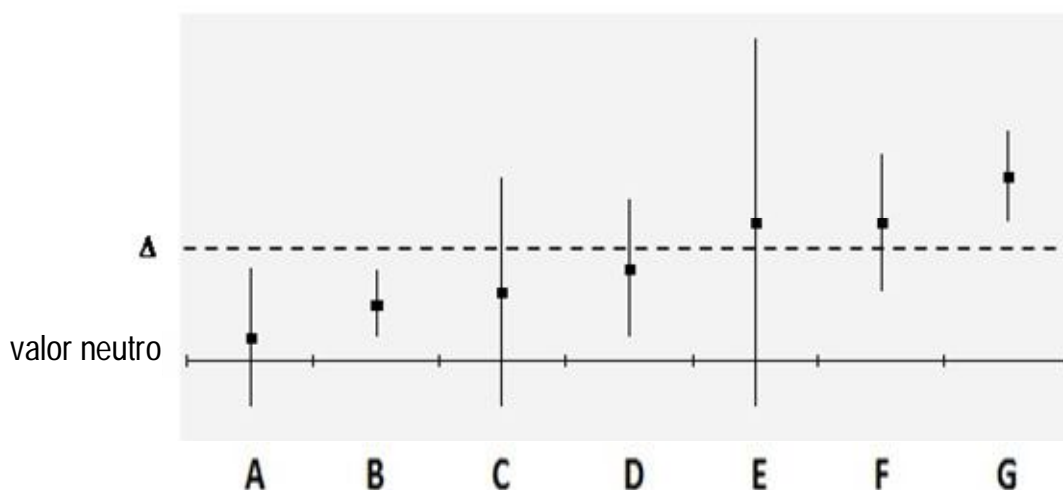
Se trata de considerar si en la indicación estudiada, el peor resultado implica perjuicio grave o irreversible para el paciente que no pueda ser corregido, p. ej., con la administración a tiempo de una segunda línea de tratamiento. Esto condiciona los criterios de posicionamiento, ya que los casos dudosos/no concluyentes serán resueltos teniendo en cuenta esta consideración.

**Con estos datos y consideraciones establecidos previamente, se aplicarían los criterios que se describen más adelante para establecer la posible equivalencia entre los fármacos.**

#### **5. Evaluar criterios de selección complementarios (seguridad, comodidad)**

Generalmente, empezamos por analizar la equivalencia en la variable de eficacia con mayor relevancia clínica de la que dispongamos de resultados fiables. Si determinamos que dos medicamentos serían ATE con respecto a la eficacia, debemos determinar también si presentan diferencias relevantes en seguridad o adecuación que impidan considerarlos como ATE a todos los efectos<sup>18,27</sup>.

***Tabla 1. Valores que puede presentar la diferencia y su IC95% con respecto al  $\Delta$  de equivalencia***



Esta clasificación se ha realizado teniendo en cuenta tres cuestiones:

- 1) Si existe diferencia significativa.**
- 2) Si la medida de riesgo (RAR, RR, HR, OR, diferencia de medias o medianas) se sitúa dentro o fuera del intervalo de equivalencia.**

**3) Si el IC95% de la medida de riesgo queda incluido en el margen de equivalencia, lo sobrepasa parcialmente o queda totalmente fuera de él.**

En los diversos casos, las consideraciones para el posicionamiento como ATE/no ATE serían las siguientes:

- A. **EQUIVALENTE (estadística y clínicamente).** Es clara en este caso la ausencia de diferencias estadística y clínicamente relevantes. Es el caso más claro de equivalencia<sup>18</sup>.
- B. **EQUIVALENCIA CLÍNICA (diferencia irrelevante).** Este caso también se considera de equivalencia, puesto que la diferencia existe, pero es clínicamente irrelevante<sup>18,19</sup>. Incluso en el caso de patología grave/irreversible, si se ha estimado correctamente el delta teniendo esto en cuenta, se pueden considerar ATE.
- C. **PROBABLE EQUIVALENCIA CLÍNICA.** Este caso es dudoso, porque el intervalo de confianza sobrepasa el margen de equivalencia, pero no tenemos seguridad siquiera de que la diferencia exista (al ser estadísticamente no significativa). Argimón<sup>18</sup> y Delgado et al.<sup>19</sup> califican estas situaciones como “no concluyentes”.

Al ser la probabilidad de diferencia clínicamente relevante <50% (la mayor parte del IC está en el rango de equivalencia), si el fracaso no comporta perjuicio grave/irreversible los fármacos pueden ser declarados ATE. En todo caso, si este resultado proviene de una comparación directa y ésta es la única información con la que contamos, podríamos intentar completar la información acudiendo a una comparación indirecta, que reuniendo más pacientes pudiera ayudarnos a estrechar el intervalo.

Resultan más complicadas algunas situaciones en las que la variable considerada indica un perjuicio grave/irreversible para el paciente. En este caso, generalmente no se considerarían ATE por la elevada relevancia clínica del resultado. Cabe una excepción si podemos calcular la probabilidad de que el resultado esté fuera del intervalo y ésta resulta realmente reducida. En esa situación, excepcionalmente se podría atender a consideraciones adicionales, como la seguridad, la comodidad o el coste. En una evaluación global de todos estos criterios, se podría considerar que existe un balance razonable de los mismos como para considerar que los medicamentos son ATE en la mayoría de los pacientes. Sería el caso de un medicamento que presenta un reducido riesgo de ser potencialmente peor en eficacia, pero que presenta un perfil algo mejor de tolerabilidad, o que presenta un uso cómodo frente a una alternativa de uso realmente complicado, o que tiene un coste muy inferior al comparador, de forma que el coste que supondría evitar ese pequeño riesgo no se considera aceptable. En esta decisión se tiene en cuenta que ni siquiera se ha demostrado una diferencia estadísticamente significativa. Se tratará, en todo caso, de situaciones excepcionales en las que el riesgo deber ser determinado y la declaración como ATE debería ser bien argumentada.

*Si se dispone de una comparación directa con una variable dicotómica y de los datos de su tabla de contingencia 2x2 (pacientes que sufren o no el evento entre los que reciben tratamiento y control), entonces se puede calcular exactamente la probabilidad de que el resultado exceda el  $\Delta$  de equivalencia,*



*mediante la calculadora de Shakespeare et al<sup>34</sup>. Otra posibilidad, si disponemos de la RAR, es que, por la regla empírica o de las tres sigmas<sup>35</sup>, sabemos que si menos de la cuarta parte del intervalo de confianza al 95% supera el  $\Delta$  (es decir, menos de la mitad de uno de los brazos), la probabilidad de que el resultado exceda dicho  $\Delta$  es menor del 17%.*

- D. DIFERENCIA PROBABLEMENTE IRRELEVANTE.** Este caso presenta diferencia estadísticamente significativa, pero con mayor probabilidad (>50%) será clínicamente irrelevante. En cuanto a la evaluación de la diferencia, también es dudoso/no concluyente<sup>18,36</sup>. El IC95% es suficientemente estrecho, siempre inferior en amplitud al margen de equivalencia. Por tanto, consideramos que son ATE sólo si el fracaso no condiciona perjuicio grave/irreversible.
- E. POSIBLE DIFERENCIA RELEVANTE.** La diferencia es potencialmente relevante pero estadísticamente no significativa. Revela una evidencia clínica muy deficiente sobre la comparación. Si el perjuicio que se considera es grave/irreversible, como la probabilidad de diferencia relevante es muy elevada, no se podrían considerar ATE. En cambio, si hablamos de una variable que no condiciona un perjuicio grave/irreversible, este caso es el más dudoso<sup>18,36</sup>. Generalmente, podrían considerarse ATE por la falta de evidencia de diferencia pero, en todo caso, conviene considerar antes lo siguiente:
- a) Sería preferible obtener evidencia de mayor precisión (p.ej., si lo que tenemos es una comparación directa con muestra demasiado reducida, recurrir a comparaciones indirectas para aumentar la precisión).
  - b) Comprobar qué resultado han presentado los fármacos frente a comparadores comunes. Si han presentado el mismo resultado (ambos mejores, o ambos sin diferencias relevantes/significativas), podrían considerarse ATE, pero no en caso contrario (por ejemplo, si uno ha resultado ser significativamente mejor que un estándar de tratamiento y el otro no).
  - c) Atender a criterios adicionales, como la experiencia de uso<sup>27</sup>. No se deben considerar ATE en eficacia si el fármaco que presenta un resultado potencialmente peor es un nuevo medicamento con menor experiencia de uso, de forma que la falta de precisión de los datos revela que no se ha realizado una comparación adecuada.
- F. DIFERENCIA PROBABLEMENTE RELEVANTE.** Existe diferencia (estadísticamente significativa), y probablemente (>50% de probabilidades) es clínicamente relevante. No son considerados ATE en ningún caso.
- G. DIFERENCIA RELEVANTE.** Existe diferencia y es clínicamente relevante. No son ATE.

## ***TABLA 2. INTERPRETACIÓN DE LA DIFERENCIA***

---

| Cuestiones para caracterizar la diferencia     |  |  | INTERPRETACIÓN                                 |   |
|--|--|--|--|---|
| 1. ¿Diferencia estadísticamente significativa? | 2. Valor de RAR, OR, RR o HR ¿Excede el valor delta? | 3. IC95% ¿excede el intervalo de equivalencia? | Diferencia clínicamente relevante              | Grado de equivalencia                       |
| NO   | NO   | NO   | NO   | A. Equivalente (estadística y clínicamente) |
| SI   | NO   | NO   | NO   | B. Equivalencia clínica                     |
| NO   | NO   | SÍ, parcialmente                               | Dudoso. Probablemente no (<50% probabilidades) | C. Probable equivalencia clínica            |
| SI   | NO   | SÍ, parcialmente                               | Dudoso. Probablemente no (<50% probabilidades) | D. Diferencia probablemente irrelevante     |
| NO   | SÍ   | SÍ, parcialmente                               | Dudoso. Probablemente sí (>50% probabilidades) | E. Posible diferencia relevante             |
| SI   | SI   | SÍ, parcialmente                               | Dudoso. Probablemente sí (>50% probabilidades) | F. Diferencia probablemente relevante       |
| SI   | SÍ   | SÍ, totalmente                                 | SI   | G. Diferencia relevante                     |

**Tabla 3. POSICIONAMIENTO RECOMENDADO**

| Interpretación<br><i>(diferencia con significación estadística + relevancia clínica)</i> | Posicionamiento Recomendado situación 1<br><i>Cuando un peor resultado en la variable estudiada NO supone un perjuicio grave/irreversible</i> | Posicionamiento Recomendado situación 2<br><i>Cuando un peor resultado en la variable estudiada SÍ supone perjuicio grave/irreversible.</i> |
|--|---|---|
| <b>A. EQUIVALENTE</b> (estadística y clínicamente)                                       | <b>ATE</b>  | <b>ATE</b>  |
| <b>B. CLÍNICAMENTE EQUIVALENTE</b> (diferencia irrelevante)                              | <b>ATE</b>  | <b>ATE</b>  |
| <b>C. PROBABLE EQUIVALENCIA CLÍNICA</b>  | <b>ATE</b>  | <b>no ATE*</b>  |
| <b>D. DIFERENCIA PROBABLEMENTE IRRELEVANTE</b>   | <b>ATE</b>  | <b>no ATE</b>   |
| <b>E. POSIBLE DIFERENCIA RELEVANTE</b>   | <b>ATE*</b>   | <b>no ATE</b>   |
| <b>F. DIFERENCIA PROBABLEMENTE RELEVANTE</b>   | <b>no ATE</b>   | <b>no ATE</b>   |
| <b>G. DIFERENCIA RELEVANTE</b>   | <b>no ATE</b>   | <b>no ATE</b>   |

\* Estos casos resultan más dudosos y admiten algunas excepciones (ver justificación previa).

Finalmente, es necesario reiterar que la consideración de ATE es un proceso complejo, que implica todos los criterios (eficacia, seguridad, comodidad y relación coste/eficacia) para el posicionamiento de los fármacos.

#### Bibliografía



1. Castaño Lara MR, Alegre del Rey EJ, Ríos Sánchez E. Terapia biológica en psoriasis en placas. Evaluación de alternativas terapéuticas equivalentes. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 02/06/2010. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> [consultado: 15/06/2012].
2. Gallego Galisteo M, Sánchez del Moral R, Márquez Saavedra E, Flores Cuellar A, Alegre del Rey EJ y González Rivas. Certolizumab pegol y otros fármacos biológicos en artritis reumatoide. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 05/11/2010. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> [consultado: 15/06/2012].
3. Fénix Caballero S, Alegre del Rey EJ. Terapia biológica en artritis psoriásica (adalimumab, etanercept, infliximab y golimumab) Evaluación de alternativas terapéuticas. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 10/05/2011. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> [consultado: 15/06/2012].
4. Anticoagulantes orales. Prevención de eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Borrador para consulta pública. Informe para el grupo GÉNESIS de la SEFH 25/02/2012. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> [consultado: 15/06/2012].
5. Castaño Lara R; Alegre del rey EJ; Ríos Sánchez E; Sierra Sánchez JF; Fénix Caballero S; Borrero Rubio JM. Estudio de equivalencia entre las terapias biológicas disponibles en psoriasis en placa incluyendo comparaciones indirectas. Primer Premio 55 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Madrid, octubre 2010.
6. Castaño Lara R, Alegre del Rey EJ, Fénix Caballero S, López Vallejo JF, Blanco Castaño MA, Borrero Rubio JM. Comparación de la eficacia y seguridad de apixabán, dabigatrán y rivaroxabán para tromboprolifaxis en cirugía ortopédica de cadera. Primer Premio VIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria. Almería, abril 2011.
7. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Guía para la valoración de Inclusión de Nuevos Fármacos (GINF). Apoyo a la toma de decisiones en los hospitales del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Versión 3.0. Sevilla: AETSA; 2007 Disponible en: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/formularioGuiaGINFversion3\\_0\\_2007.doc](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/formularioGuiaGINFversion3_0_2007.doc). [consultado: 12/06/2012].
8. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela A, Vilanova Boltó M. Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH. Farm Hosp.
9. Ortega Eslava A, et al. Comparaciones indirectas. Farm Hosp. 2012. doi:10.1016/j.farma.2011.06.007.
10. Song F. What is indirect comparison? What is...? Series. February 2009. Disponible en: <http://www.whatisseries.co.uk/whatis> [consultado 14/06/2012].
11. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ. 2009;338:b1147. doi: 10.1136/bmj.b1147.
12. 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 Mar 1;326(7387):472.
13. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. Stat Med. 2010;29(7-8):932-44.
14. 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 Jan 14.
15. Eckermann S, Coory M, Willan AR. Indirect comparison: relative risk fallacies and odds solution. J Clin Epidemiol. 2009;62(10):1031-6.
16. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barret 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.
17. 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.

18. Argimón JM. El intervalo de confianza: algo más que un valor de significación estadística. *Med Clin (Barc)* 2002;118(10):382-4.
19. Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia Terapéutica: Concepto y niveles de evidencia. *Med Clin (Barc)* 2007;129(19):736-45.
20. Rodríguez Artalejo F. Los costes de la asistencia sanitaria y el consumo de medicamentos. En: Rey Calero J *Fundamentos de Epidemiología Clínica*, Madrid 1995 Ed. Mc.Graw-Gill.
21. Millán García R, Flores Cuellar MA, Artacho Criado S, Cabello Muriel A, Moya Carmona I. Ustekinumab en tratamiento psoriasis en placas. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía 20/05/2009. Disponible en: <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/library/plantillas/externa.asp?pag=../publicaciones/datos/321/html/Home.htm> [consultado: 13/06/2012].
22. FDA "Guidance on Non-Inferiority Clinical Trials" dated March 2010. Disponible en: [www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM202140.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM202140.pdf), [consultado: 13/06/2012].
23. Ebell MH, Siwek J, Weiss B, Wolf S, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of Recommendation Taxonomy (SORT): A Patient-Centered Approach to Grading Evidence in the Medical Literature. *American Family Physician*. 2004;69(3):548-56.
24. 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(6):683-91.
25. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 3.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 Disponible en: <http://www.cadth.ca/en/publication/884>, [consultado: 13/06/2012].
26. Jeroen P Jansen, Rachael Fleurence, Beth Devine, Robbin Itzler, Annabel Barrett BSc, Neil Hawkins, Karen Lee MA, Cornelis Boersma, Joseph C Cappelleri. 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 in Health* 14 (2011):417-428.
27. Alegre del Rey EJ. Evaluación de nuevos fármacos. *Revista oficial de la Sociedad Andaluza de Farmacéuticos de Hospitales* 2005;1(2):26-34.
28. Bonafont X, Pla R. Selección de Medicamentos. En: Bonal J, Domínguez-Gil A. *Farmacia Hospitalaria*, 2ª Ed., EMISA, Madrid, 1992.
29. Rabadán A. Planes de salud, objetivos e intervenciones sanitarias en los contratos-programa. En: Nin Julve (Editor). "Manual de la gestión de la prescripción farmacéutica en atención primaria". SEDAP, Madrid, 2001.
30. EMEA "Guideline on the choice of the non-inferiority margin" dated July 27th 2005. Doc. Ref. EMEA/CPMP/EWP/2158/99. Disponible en: [www.tga.gov.au/pdf/euguide/-ewp215899en.pdf](http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/-ewp215899en.pdf)
31. H.M. James Hung, Sue-Jane Wang, Yi Tsong, John Lawrence, Robert T. O'Neil. Some fundamental issues with non-inferiority testing in active controlled trials. *Statist. Med.* 2003; 22:213-225 (DOI: 10.1002/sim.1315)
32. Eric B. Holmgren. Establishing equivalence by showing that a specified percentage of the effect of the active control over placebo is maintained. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, 9(4), 651-659 (1999)
33. 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 Jun;37(3):301-7.
34. Shakespeare TP, Gebiski VJ, Veness MJ, Simes J. Improving the interpretation of clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. *Lancet* 2001; 357: 1349-1353.
35. Pukelsheim F. The three sigma rule. *The American Statistician* 1994;48(2):88-91.
36. Puigventós F, Calderón B, Gorgas MQ. Posicionamiento de los medicamentos y protocolos clínicos. Monografía SEFH. *El Farmacéutico Hospitales*. Ed. Mayo SA, DL-B 34.055-09, Barcelona, 2009