



## Artículo especial

# La importancia del posicionamiento terapéutico en la evaluación posautorización de nuevos medicamentos



Emilio Jesús Alegre-del Rey<sup>a,\*</sup>, Silvia Fénix-Caballero<sup>a</sup>, María Dolores Fraga Fuentes<sup>b</sup>, Manuel Jesús Cárdenas Aranzana<sup>c</sup>, Eduardo Lopez-Briz<sup>d</sup>, Francesc Puigventós Latorre<sup>e</sup> y Carmen María Domínguez-Santana<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz, España

<sup>b</sup> Área de Farmacia, Dirección General de Planificación, Ordenación e Inspección Sanitaria y Farmacia, Consejería de Sanidad, Toledo, España

<sup>c</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>d</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

<sup>e</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases (Jubilado), Palma de Mallorca, España

<sup>f</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 15 de febrero de 2024

Aceptado el 1 de junio de 2024

On-line el 20 July 2024

### Palabras clave:

Evaluación de medicamentos

Economía

Farmacéutica

Prestación de atención sanitaria

Administración farmacéutica

Comisión de Farmacia y Terapéutica

## RESUMEN

El objetivo de las agencias reguladoras es asegurar un balance beneficio/riesgo favorable para los medicamentos en su indicación autorizada, sin entrar a establecer su lugar en la terapéutica más allá de eso. La indicación autorizada abarca subgrupos heterogéneos y a menudo no especifica lo suficiente las características de los pacientes que se pueden beneficiar. La información regulatoria no muestra siempre el beneficio frente al tratamiento o tratamientos estándar; además, se limita a responder exclusivamente a las condiciones especificadas en la solicitud del promotor y carece de valoración de la relevancia clínica del beneficio y sus incertidumbres.

Numerosos casos revelan la necesidad de establecer un escenario de utilidad terapéutica más específico que la indicación autorizada. Así, por ejemplo, abemaciclib se autorizó en adyuvancia para pacientes de alto riesgo con cáncer de mama precoz, pero es preciso especificar el nivel de riesgo adecuado y la forma de valorarlo. Igualmente, pembrolizumab está autorizado en neoadyuvancia más adyuvancia en cáncer de pulmón, pero falta analizar si es superior a nivolumab en neoadyuvancia solamente, que supone menor carga de tratamiento y económica.

Puesto que el posicionamiento terapéutico es una decisión siempre necesaria, ya se tome a nivel estatal, regional, local o individual, es preciso realizarlo de la forma más adecuada posible. Prescindir de una discusión y consenso multidisciplinarios, pretendiendo que sean exclusivamente las decisiones individuales las que vayan estableciendo el posicionamiento desde el principio, implica subestimar las carencias de información, la variabilidad interindividual y la influencia de la promoción. En consecuencia, puede resultar perjudicial y oneroso.

Para gestionar de forma adecuada la introducción de nuevos medicamentos, resulta imprescindible establecer su escenario de utilidad de forma multidisciplinaria. Esto, unido a considerar el beneficio clínico aportado frente a las alternativas adecuadas, así como las incertidumbres del mismo, constituye el objetivo de la evaluación clínica y la base para diseñar un análisis económico bien enfocado. Así, las autoridades pueden tomar las decisiones más adecuadas sobre el precio y financiación de los nuevos tratamientos. En una situación ideal, el escenario de utilidad considerado para el nuevo medicamento coincidiría con lo establecido para la financiación, pero costes difícilmente asumibles pueden conllevar restricciones y afectar al posicionamiento final, tras la evaluación económica y de impacto presupuestario.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [emilioj.alegre.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:emilioj.alegre.sspa@juntadeandalucia.es) (E. J. Alegre-del Rey).

## The relevance of therapeutic positioning in the post-approval evaluation of new medicines

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Drug evaluation  
Economics  
pharmaceutical  
Delivery of health care  
Pharmacy administration  
Pharmacy and Therapeutics Committee

The objective of regulatory authorities is to ensure a favorable risk–benefit balance for medicines in their licensed indication, without seeking to establish their place in the therapeutic armamentarium beyond that. The licensed indication covers heterogeneous subpopulations and often does not sufficiently specify the characteristics of the patients who may benefit. The regulatory information does not always show the benefit over the standard treatments; moreover, it only reacts to the conditions specified in the developer's application, and lacks an assessment of the clinical relevance of the benefit and its uncertainties.

Many cases highlight the need to establish a more specific therapeutic benefit scenario than the licensed indication. For example, abemaciclib was approved in the adjuvant setting for high-risk patients with early breast cancer, but the appropriate level of risk and how to assess it needs to be specified. Also, pembrolizumab is approved for neoadjuvant plus adjuvant treatment in lung cancer; but it remains to be analyzed whether it is superior to nivolumab in neoadjuvant treatment alone, which involves less treatment and economic burden.

As therapeutic positioning is always a necessary decision, whether made at a national, regional, local or individual level, it must be made in the most appropriate way. The absence of a multidisciplinary discussion and consensus, relying only on individual decisions to determine positioning from the outset, underestimates information gaps, inter-individual variability and the influence of drug promotion. It can be harmful and costly.

To properly manage the introduction of new medicines, it is essential to establish their benefit scenario in a multidisciplinary way. This, together with consideration of the clinical benefit provided versus the appropriate alternatives and the uncertainties of the benefit, constitutes the objective of the clinical assessment and the basis for designing a well-focused economic analysis. This allows policy makers to make the most appropriate decisions on pricing and funding new treatments. In an ideal situation, the benefit scenario considered for the new medicine would coincide with the one established for funding, but costs that are difficult to bear may lead to restrictions and affect the final positioning after the economic and budgetary impact assessment.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (S.E.F.H). This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Introducción

La evaluación realizada por las agencias regulatorias (como EMA y FDA) se está limitando al objetivo de asegurar que la relación beneficio/riesgo de los nuevos medicamentos sea positiva a nivel poblacional, de forma que estos puedan ser comercializados y prescritos valorando su utilidad potencial en los pacientes individuales<sup>1</sup>. Esta utilidad potencial se concreta en la ficha técnica, que contiene la indicación autorizada. Pero la ficha técnica no pretende responder a todas las cuestiones sobre qué lugar concreto puede ocupar un fármaco en la terapéutica real, en comparación con las demás opciones de tratamiento. Las carencias de la información regulatoria pública para guiar la introducción de un nuevo tratamiento en terapéutica –aparte de las muy importantes consideraciones económicas– se puede resumir en 5 aspectos esenciales (tabla 1).

La evaluación regulatoria concluye con una autorización de comercialización por la Comisión Europea (CE). A continuación, es precisa la solicitud de precio y financiación por parte del laboratorio en cada país, lo cual puede retrasarse. Tras una negociación con el financiador público, se emite una decisión de precio y financiación. Si es negativa, el laboratorio puede comercializarlo con un uso limitado al ámbito privado y al precio que decida, o bien puede abstenerse de lanzarlo al mercado.

Para el desarrollo de este proceso de negociación y decisión, es preciso concretar el lugar que va a ocupar el medicamento en terapéutica, así como una evaluación de los aspectos económicos. La información regulatoria y la decisión acerca de la indicación autorizada aportan información fundamental, pero es preciso añadir una evaluación comparativa y tomar decisiones adicionales, con el fin de obtener el mayor beneficio para los pacientes de forma eficiente.

### Gestión de una introducción razonable en terapéutica

Toda nueva terapia que se introduce en la práctica clínica va a ocupar un nicho o lugar en terapéutica y, a menos que cubra una situación

antes, sin tratamiento o «laguna terapéutica», acabará desplazando a otros tratamientos, bien por ser preferible para la salud, comodidad de los pacientes o facilidad de su aplicación, o bien por ser una alternativa similar que compita en costes. Esta fase de posicionamiento es crucial para obtener el máximo beneficio de los nuevos medicamentos con el menor riesgo y coste.

Una opción que en ocasiones se propone o valora, implícita o explícitamente, es financiarlo todo a un precio lo más reducido posible y sin condiciones de uso, y que sean las propias decisiones individuales de los prescriptores las que acaben posicionando los nuevos productos en terapéutica, fiando en las leyes de un mercado que es a todas luces imperfecto. Es lo que ocurre en sistemas sanitarios que carecen, de forma voluntaria o por una gestión deficiente, de un posicionamiento posregulatorio efectivo, ya sea a nivel estatal, regional o local (comisiones de farmacia). Aparte de las carencias para guiar la introducción en terapéutica que ya hemos identificado en la información regulatoria de los nuevos medicamentos, los mayores problemas de este modelo *naïf* es que traslada la variabilidad a nivel individual y deja el campo totalmente abierto a la influencia de la promoción comercial. El posicionamiento, decidiendo el lugar en terapéutica, es algo que se realizará siempre, bien a nivel estatal, regional, local o individual. Los problemas de variabilidad que a menudo se exponen cuando las decisiones se toman a nivel local o regional<sup>8</sup>, no disminuirán precisamente prescindiendo de órganos de decisión multidisciplinares y dejando el posicionamiento de los nuevos fármacos a nivel individual. Es más, la variabilidad de decisiones terapéuticas en escenarios de elevada incertidumbre, relativamente comunes para los nuevos tratamientos, podría aumentar si toda decisión recae en el nivel individual del prescriptor. Por supuesto, el posicionamiento centralizado también ha de dejar al prescriptor la adaptación terapéutica correspondiente al nivel individual del paciente.

Por otra parte, el «posicionamiento» y el «nicho» de mercado son conceptos paralelos en el marketing farmacéutico. Como es bien conocido, y sucede desde hace tiempo<sup>9</sup>, la formación y actualización en los profesionales de la salud está en gran parte financiada<sup>10</sup> y, por

**Tabla 1**

Carencias de la información regulatoria pública para guiar la introducción de un nuevo tratamiento en la práctica clínica

Elementos insuficientes en la ficha técnica	Ejemplos concretos
<p><b>Especificación</b> La indicación autorizada es un texto breve que a menudo no especifica suficientemente el tipo de pacientes en los que el fármaco se ha estudiado o a los que se puede extrapolar razonablemente su beneficio clínico</p>	<p>Abemaciclib en adyuvancia para cáncer de mama tiene indicación autorizada en pacientes que presentan «nodos positivos con alto riesgo de recurrencia»<sup>2</sup>. Pero, ¿qué se considera riesgo «alto»? La respuesta que se dé a esta pregunta influirá en gran medida en la amplitud de la población diana</p>
<p><b>Desagregación</b> La indicación autorizada comprende a menudo un grupo heterogéneo de pacientes, y los resultados de los estudios pivotaes pueden no ser igualmente beneficiosos en todos ellos</p>	<p>Mepolizumab es un anticuerpo inhibidor de eosinófilos, autorizado para pacientes con «asma eosinofílica refractaria grave»<sup>3</sup>. Dentro de esa indicación, hay pacientes con niveles muy distintos de eosinófilos. El beneficio que se obtenga con mepolizumab depende de ello en buena medida, como se observa de forma consistente en los análisis de subgrupos de diversos estudios<sup>4</sup></p>
<p><b>Comparación</b> Es preciso establecer el beneficio clínico frente a la terapia o terapias estándar que puedan estar usando en la indicación. A menudo, ni siquiera se han comparado en los ensayos clínicos y hay que acudir a comparaciones indirectas ajustadas<sup>5</sup></p>	<p>Muchas terapias biológicas para enfermedades autoinmunes como psoriasis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, etc., comparten la indicación autorizada, pero no se han comparado con la mayoría de tratamientos disponibles con anterioridad. Al incorporar un nuevo tratamiento, se precisa conocer si su balance beneficio/riesgo es superior o no al resto</p>
<p><b>Perspectiva</b> La evaluación regulatoria se limita a valorar la indicación solicitada por el laboratorio para un medicamento. El enfoque de esta solicitud, causada por un interés comercial, puede obviar consideraciones que llevarían a modificarla por interés sanitario</p>	<p>Tafamidis se ha autorizado para la afección cardíaca de una enfermedad rara a una dosis cuádruple de la autorizada anteriormente para otra indicación. La dosis alta no ha mostrado superioridad en eficacia sobre la baja y sí más toxicidad<sup>6</sup>. La CE se ha limitado a autorizar la única dosis solicitada por el laboratorio para esta nueva indicación, que es la elevada</p>
<p><b>Valoración</b> No se valora la relevancia del beneficio clínico ni sus incertidumbres, para considerar si desplazaría a los estándares actuales, competiría con ellos como alternativa similar, o bien se reservaría para determinadas condiciones</p>	<p>La escala ESMO-MCBS evalúa la relevancia del beneficio clínico. Ofrece una puntuación 1–5 en cáncer avanzado, siendo 4 y 5 los valores asociados a beneficio clínico sustancial. Basándose en dicha escala, olaparib añadido a abiraterona en cáncer de próstata no alcanza una valoración sustancial, y sí trastuzumab deruxotecan en segunda línea de cáncer de mama<sup>7</sup></p>

ESMO-MCBS: *European Society of Clinical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale*. CE: *Comisión Europea*.

tanto, mediatizada (selección de programas, ponentes e introducción de ideas sesgadas) por la industria farmacéutica. Aparte de la promoción directa, se costean congresos, sesiones de formación, cursos y jornadas. Incluso un 75% de la formación desarrollada por las propias sociedades científicas tiene este origen en su financiación<sup>11</sup>. También se costea información con tintes promocionales difícilmente identificables en medios de comunicación sanitarios y generalistas<sup>12</sup>. La mayoría de los autores de guías de práctica clínica presentan conflictos de intereses económicos con la industria sobre cuyos fármacos están aportando recomendaciones<sup>13</sup>. Se financia a asociaciones de pacientes<sup>14</sup> y a los propios centros sanitarios para equipamiento, investigación, formación, etc. Lo que las compañías invierten en promoción supera con creces a sus inversiones en I + D<sup>15</sup>, y recae asimismo en el precio. España no está precisamente a la cola de la inversión farmacéutica en promoción: la inversión promocional en España supera a la del Reino Unido<sup>16</sup>, y los pagos de la industria a médicos (181 millones €) superan a la suma de Reino Unido (58 millones) y Alemania (109 millones)<sup>17</sup>. Obviamente, tan enorme esfuerzo sería absurdo si no influyese en la prescripción y, en consecuencia, en el nicho que el fármaco acaba ocupando en terapéutica. Por ejemplo, se ha comprobado que los conflictos de intereses en documentos de recomendación (desde guías de práctica clínica a consensos de expertos) se relacionan con posicionamientos favorables a la terapia del financiador<sup>18</sup>.

En esta situación, no exenta de críticas por la sociedad civil<sup>19</sup>, confiar en que este mercado (imperfecto) se autorregule sin una gestión bien informada de los sistemas sanitarios, puede resultar una quimera muy onerosa, capaz de dañar gravemente la sostenibilidad del propio sistema sanitario público, además de poder perjudicar a determinados pacientes, utilizando novedades que no hayan demostrado aportar realmente beneficio en salud frente al estándar y sí los expongan a toxicidad. Si se quiere gestionar una adecuada introducción de las novedades terapéuticas en el mercado, es imprescindible considerar su posicionamiento terapéutico. Esto se basa necesariamente en una evaluación posregulatoria complementaria, pero va más allá. No basta con reunir, aportar y analizar más resultados y comparaciones, hay que aplicarlos prudentemente a la práctica clínica actual y especificar un lugar en terapéutica ideal para el nuevo fármaco, con el fin de obtener los mejores resultados en salud para los pacientes.

## Establecer el escenario de utilidad

El sistema público de salud necesita plantearse específicamente, en el marco de la indicación aprobada, para qué pacientes concretos interesa utilizar el medicamento, en qué situaciones y con qué alternativas competiría, bien como preferente o como similar, antes de considerar criterios económicos. Por eso se puede decir que se trata de un «preposicionamiento» previo e independiente de la valoración económica, pues el posicionamiento final ha de realizarse tras la evaluación económica y fijación de precios. Más adelante se aportan algunos ejemplos que ayudan a comprender mejor esta cuestión del escenario de utilidad/preposicionamiento y su importante alcance real.

El lugar en terapéutica, asignado al nuevo tratamiento frente al estándar, pivota sobre el hecho de que presente o no un beneficio clínico adicional relevante<sup>20</sup>. Varios países y organizaciones de nuestro entorno emplean clasificaciones del beneficio clínico para la evaluación terapéutica posregulatoria comparativa (tabla 2).

La figura 1A ilustra a grandes rasgos el modelo propuesto de evaluación y posicionamiento. Este modelo se empezó a seguir en España a partir de la introducción de REvalMed en 2021<sup>26</sup>, aunque actualmente se ha detenido. Con la información del beneficio/riesgo comparativo frente al estándar, se establece el escenario de utilidad. En la figura 1B se esquematiza el resultado de aplicar esta evaluación terapéutica posregulatoria a un nuevo tratamiento. Dentro de la indicación autorizada pueden existir situaciones o subpoblaciones con beneficio clínico mayor, menor o nulo frente a las alternativas terapéuticas ya existentes, así como escenarios de incertidumbre. Frente a los comparadores, que pueden ser varios y distintos en diferentes subpoblaciones, la nueva terapia puede presentar un beneficio clínico adicional relevante y considerarse preferente a ellos, o no. En caso de que no haya diferencias relevantes en el beneficio, los tratamientos considerados pueden considerarse alternativas de similar beneficio clínico (de forma que se pueda elegir indistintamente entre ellas), o bien tratarse simplemente de opciones terapéuticas, cuando sus importantes diferencias no permiten elegir cualquiera de ellas, sino que se precisa una selección más cuidadosa y adaptada a cada paciente, ya sea por diferente perfil de seguridad, forma de administración, comodidad, etc. (fig. 1C).

**Tabla 2**

Clasificaciones del beneficio clínico para la evaluación terapéutica posregulatoria comparativa en países y organizaciones de nuestro entorno

Organismo	Clasificación
AIFA, Agencia Italiana de Medicamentos <sup>21</sup>	Valor terapéutico añadido: 1. máximo 2. importante 3. moderado 4. escaso 5. ausente
IQWiG, Alemania <sup>22</sup>	Magnitud del beneficio adicional: 1. mayor (mejora grande y sostenida) 2. considerable (mejora notable) 3. menor (mejora moderada pero no marginal) [1–3 implican beneficio clínico adicional relevante] 4. no cuantificable 5. beneficio adicional no probado 6. beneficio inferior (menor que el comparador)
HAS, Francia <sup>23,24</sup>	Mejora del servicio médico prestado (ASMR, siglas en francés): I. mayor II. importante III. moderado IV. menor V. inexistente; significa «ausencia de progreso terapéutico»
ESMO-MCBS (oncología) <sup>25</sup>	Magnitud del beneficio clínico: Escenarios curativos: A-B-C Escenarios no curativos: 1–2–3–4–5 A, B y 4, 5 se consideran beneficios sustanciales

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco. IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. HAS: Haute Autorité de Santé. ESMO-MCBS: European Society of Clinical Oncology - Magnitude of Clinical Benefit Scale.

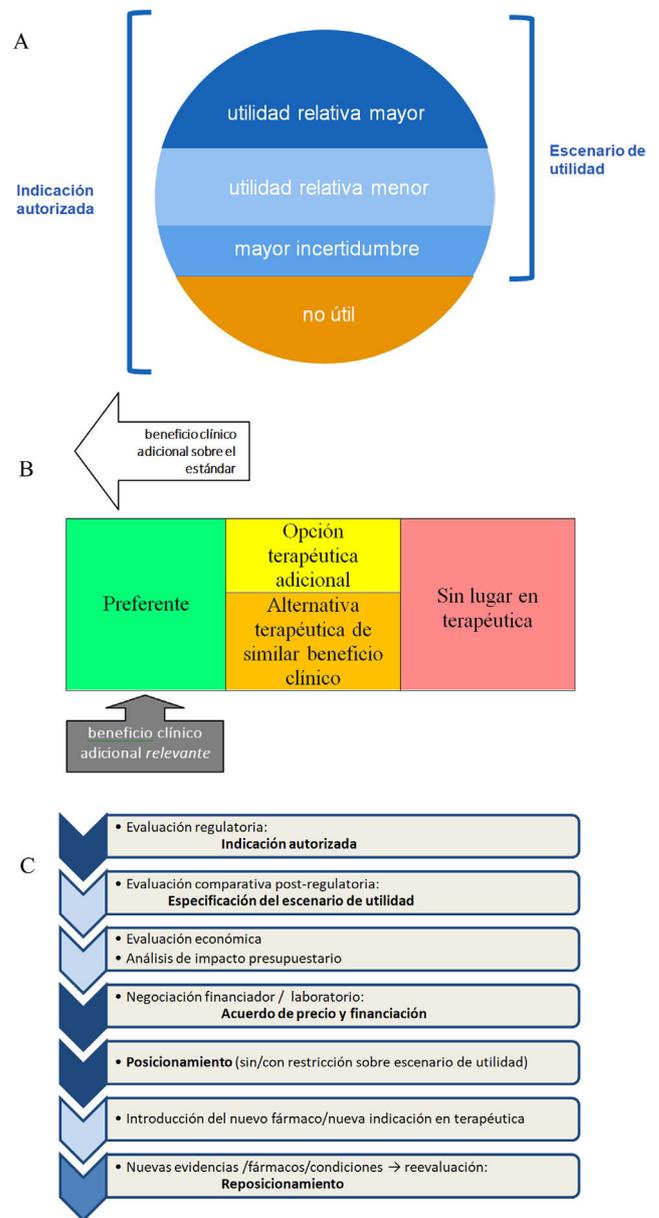
Esto se complica, con importante incertidumbre añadida, porque a menudo (en el 34% de los casos), el nuevo medicamento no se ha comparado con el estándar actual<sup>27</sup>, lo que obliga a comparaciones indirectas ajustadas. También es posible que la magnitud del beneficio sea diferente en subpoblaciones o subgrupos<sup>28</sup>.

### La cuarta garantía (posicionamiento terapéutico y eficiencia)

Todo medicamento autorizado debe haber sido capaz de superar lo que se denominaron en principio, desde la perspectiva comercial, las «3 barreras» (*three hurdles*), que consisten en demostrar calidad, seguridad y eficacia<sup>29</sup>. Desde la perspectiva sanitaria, es decir, del paciente a quien se orientan, deberíamos llamarlas más propiamente «garantías» básicas. Los sistemas de salud más avanzados y con cobertura pública han añadido la «cuarta garantía»<sup>30,31</sup>, con la que se pretende asegurar que los medicamentos sean además coste-efectivos<sup>29</sup>. Esto confluye con la definición de la OMS del uso racional del medicamento, que incluye la cuestión del coste<sup>32</sup>, imprescindible para el acceso de los pacientes a los tratamientos<sup>33</sup>. Si bien la cuarta garantía no forma parte del ámbito regulatorio, debe ser abordada igualmente de forma obligatoria, como parte del proceso de decisión acerca de la financiación de medicamentos (Ley de Garantías)<sup>34</sup>.

Una adecuada evaluación económica y de impacto presupuestario no puede hacerse de forma simplista, valorando la comparación aportada por el ensayo pivotal en toda la indicación autorizada. Como ya hemos visto, puede haber otros comparadores, a menudo no hay una comparación directa con el estándar y es frecuente que la indicación autorizada no sea suficientemente específica para definir con precisión la población diana.

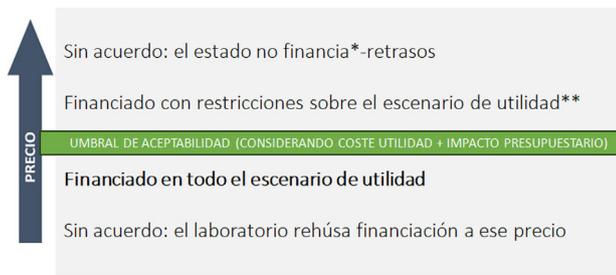
Todo esto requiere tomar decisiones sobre el escenario de utilidad y evaluar correctamente los *inputs* para diseñar adecuadamente la evaluación económica. La complejidad de estas decisiones implica una evaluación de la evidencia, una interpretación clínica certera y una aplicación razonable y consensuada, adecuada a la realidad de la terapéutica actual en el sistema sanitario. Aunque en los estudios



**Figura 1.** Preposicionamiento, previo a la evaluación económica y análisis de impacto presupuestario, como resultado de la aplicación de una evaluación posregulatoria comparativa. A) Secuencia de procedimientos para la evaluación y posicionamiento de nuevos medicamentos/indicaciones. B) Escenario de utilidad. C) Opciones para la clasificación relativa respecto a las opciones disponibles.

económicos esto puede ser abordado en las fases iniciales por los propios autores, para una evaluación económica que pretenda sustentar la financiación pública en todo un país, el escenario de utilidad debería ser definido por un consenso multidisciplinar de expertos (evaluadores y clínicos)<sup>35</sup>, expresando las expectativas concretas del sistema sanitario sobre el uso que se le quiere dar a la nueva terapia. Esto es aún más importante teniendo en cuenta que la evaluación económica puede ser encargada al propio laboratorio, con intereses propios sobre el nicho terapéutico que ocupe su fármaco<sup>20</sup>. Por tanto, el análisis económico para el sistema sanitario público, bien sea realizado por evaluadores independientes, o bien sea encargado al laboratorio y posteriormente revisado por evaluadores independientes, ha de realizarse partiendo del consenso sobre el escenario de utilidad y las alternativas o comparadores.

Finalmente, el financiador deberá tener en cuenta tanto el lugar en terapéutica ideal como sus incertidumbres y la cuestión económica,



**Figura 2.** Modelo de financiación selectiva en función del precio e impacto presupuestario para nuevos medicamentos/indicaciones con beneficio clínico adicional. \*Situación difícil de asumir para los sistemas sanitarios cuando el nuevo fármaco presenta beneficio clínico adicional relevante. \*\*En el entorno NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*; Inglaterra y Gales), un coste utilidad que no supere el umbral supone financiación; si supera el umbral supone renegociación del precio y restricciones adicionales según *Patient Access Scheme* (condiciones de acceso para pacientes).

con el fin de negociar el precio y decidir si se puede (y si se debe) financiar. En caso positivo, habrá también que considerar si se hace en todo el escenario de utilidad preespecificado (fig. 1A), o es preciso restringirlo por cuestiones de eficiencia o de impacto presupuestario (fig. 2). Un acuerdo de precios en todo el escenario de utilidad supone la situación potencialmente más favorable para el financiador y para el laboratorio, con un precio razonable extensible a todos los pacientes que se pueden beneficiar clínicamente. En cambio, al financiarse con restricciones sobre el escenario de utilidad, el financiador no se beneficia de todo el potencial terapéutico del medicamento, ya que pacientes que podrían beneficiarse, quedan sin tratar. Por su parte, el laboratorio probablemente tampoco obtiene todas sus ganancias potenciales. Aunque el laboratorio también pierda, esta situación se da a veces porque carece de flexibilidad negociadora, debido a la rigidez de posiciones centrales de la empresa, que pivotan sobre precios más altos conseguidos en otros países. En sistemas sanitarios públicos con amplia financiación y cobertura universal, en los cuales los laboratorios tienen dificultades para adaptar el precio es importante, al menos que la financiación esté delimitada por el escenario de utilidad.

Para ilustrar lo indicado, seguidamente se presentan ejemplos actuales de alto impacto sanitario y económico. En ellos se observa que establecer el escenario de utilidad en una evaluación posregulatoria, resulta imprescindible para lograr un uso adecuado de los fármacos, de forma que los pacientes obtengan el máximo beneficio clínico, y también se eviten gastos innecesarios y superfluos.

### Abemaciclib en adyuvancia

Abemaciclib en adyuvancia es un caso reciente, paradigmático y de muy alto impacto clínico y presupuestario, que nos puede servir para comprobar la perspectiva de los sistemas de evaluación posregulatoria. Fue autorizado por la CE en 2022 para el tratamiento adyuvante de cáncer de mama hormonossensible, añadido a la hormonoterapia estándar. El ensayo pivotal empezó reclutando pacientes de alto riesgo según una valoración clínica de la enfermedad (cohorte 1; 90% de las pacientes). Tras una modificación en el protocolo, incluyó también un 10% de pacientes con un valor alto del índice de riesgo Ki-67  $\geq$  20% (cohorte 2). El propio Comité de medicamentos de uso humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMA, consideró que solo estaba demostrado el beneficio en la cohorte 1, según consta en el *European Public Assessment Report*<sup>36</sup>, es decir, en pacientes que presentaban 4 o más ganglios afectados, o 1–3 y al menos uno de los siguientes criterios: tumor  $\geq$  5 cm o grado histológico 3.

Sin embargo, la indicación autorizada por la CE en la ficha técnica solamente refiere pacientes que presentan «nodos positivos con alto riesgo de recurrencia», con lo cual el criterio para considerar «alto riesgo» quedaría abierto en la práctica clínica.

Por tanto, la selección de pacientes queda escasamente definida en la indicación autorizada. Nada sugiere en la ficha técnica que tal indefinición haya sido fruto de una extrapolación intencional a otros grupos de pacientes. Por el contrario, cuando se presentan los resultados de eficacia, se indican exclusivamente los de la cohorte 1, aunque no se explicita el motivo. Simplemente, lo que figura en la ficha técnica es la indicación que fue solicitada por el laboratorio, ya que el balance beneficio/riesgo en esa indicación se considera positivo<sup>36</sup>. Esto muestra la limitación en la perspectiva y misión de la agencia reguladora, que no ha considerado modificar la indicación solicitada para facilitar la identificación de los pacientes en los que se ha establecido el beneficio clínico.

Sin embargo, en la práctica clínica, es necesario identificar a los pacientes que se benefician de este fármaco. Tratar a pacientes que no se benefician implica exponerlos a reacciones adversas innecesarias y agotar tempranamente el uso de abemaciclib. Este medicamento y otro de su mismo mecanismo de acción constituyen el tratamiento preferente que mejorará la supervivencia en los pacientes que recaigan más adelante<sup>37</sup>.

En cuanto a la evaluación económica, el coste utilidad estimado en la cohorte 1, no sería totalmente extrapolable a la población indefinida de pacientes de alto riesgo expresada en la indicación. Por su parte, el análisis de impacto presupuestario estaría infraestimado si se calculara con los criterios especificados de la cohorte 1 y luego, en la práctica, se usara abiertamente para cualquier «paciente de alto riesgo» como expresa, sin más, la indicación. En la tabla 3 se exponen las recomendaciones de los distintos organismos implicados.

En consecuencia, realizar una evaluación posregulatoria que especifique el verdadero escenario de utilidad de abemaciclib en adyuvancia es importante para guiar su incorporación en la terapéutica, así como para definir el escenario y los «inputs» de la evaluación económica y el análisis de impacto presupuestario. El impacto asistencial y económico de esto es elevado: el cáncer de mama es uno de los de mayor incidencia anual (el primero en mujeres), el subtipo hormonal es el más prevalente, el escenario es precoz, donde el número de pacientes es mayor que en estadios avanzados, y el precio del tratamiento con abemaciclib sobrepasa los 1.500 € mensuales.

### Pembrolizumab en adyuvancia en cáncer de pulmón

Se ha publicado un ensayo clínico comparativo de pembrolizumab, un tratamiento inmunoterápico para el cáncer de pulmón en neoadyuvancia más adyuvancia. Muestra resultados claramente beneficiosos frente a la quimioterapia sola, al reducir la proporción de pacientes que recaen o progresan tras la cirugía. Ha sido autorizado por la FDA y por la CE.

Sin embargo, meses antes se autorizó en Europa nivolumab en neoadyuvancia, que se comparó en un ensayo frente a quimioterapia sola. Pembrolizumab y nivolumab no se han comparado entre sí, pero los resultados hacen esperar que pembrolizumab no sería superior a nivolumab, si bien este último solo es eficaz en pacientes con el marcador PD-L1 positivo ( $\geq$ 1%)<sup>45</sup>. Una evaluación posregulatoria de pembrolizumab, dividiría esta indicación en 2 partes: en pacientes con PD-L1 negativo (<1%), se compararía con quimioterapia, donde saldría como preferente, en virtud del estudio pivotal; en pacientes con PD-L1  $\geq$  1%, la eficacia sería similar a nivolumab en neoadyuvancia, pero al no tener necesidad de administrarse tanto tiempo como pembrolizumab, nivolumab sería más seguro y no afectaría tanto a la posibilidad de que el tumor siga siendo sensible a la inmunoterapia si hay recaída. Por tanto, podría ser preferente en el balance beneficio/riesgo. Existe incertidumbre sobre el beneficio de la adyuvancia si se ha administrado neoadyuvancia previa, especialmente en pacientes con respuesta patológica completa<sup>46</sup>.

Las consecuencias de este preposicionamiento para los pacientes, pendientes de una comparación indirecta ajustada confirmatoria,

**Tabla 3**

Condiciones de uso de abemaciclib en adyuvancia según recomendaciones de diversos organismos, dentro de la indicación para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y HER2

	Condición para pacientes candidatos	Población de referencia con respecto a ensayo pivotal (MONARCH-E)
Ficha técnica original (EMA) <sup>36</sup>	Afectación ganglionar con alto riesgo de recurrencia	Cohortes 1 + 2 del ensayo pivotal (+ otros «alto riesgo» indefinido)
IPT-(REValMed <sup>3</sup> ) (España) <sup>38</sup>	≥4 ganglios afectados o 1–3 y al menos uno de los siguientes criterios: tumor ≥5 cm o grado histológico 3	Cohorte 1 del ensayo pivotal
HAS (Francia) <sup>39</sup>	≥4 ganglios afectados o 1–3 y al menos uno de los siguientes criterios: tumor ≥5 cm o grado histológico 3	Cohorte 1 del ensayo pivotal
NICE (Inglaterra y Gales) <sup>40</sup>	≥4 ganglios afectados o 1–3 y al menos uno de los siguientes criterios: tumor ≥5 cm o grado histológico 3	Cohorte 1 del ensayo pivotal <sup>b,44</sup>
SMC (Escocia) <sup>41</sup>	Patient Access Scheme (restricción sobre la ficha técnica, no pública)	No es pública
IQWiG (Alemania) <sup>42</sup>	Afectación ganglionar con alto riesgo de recurrencia, beneficio demostrado solo en mujeres pre- o perimenopáusicas	Parte de las cohortes 1 + 2 del ensayo pivotal (+ otras, «alto riesgo» indefinido): restringido a mujeres pre- o perimenopáusicas
-Comité Mixto Federal <sup>43</sup>		

EMA: European Medicines Agency; IPT: Informes de Posicionamiento Terapéutico; HAS: Haute Autorité de Santé; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SMC: Scottish Medicines Consortium; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

<sup>a</sup> Procedimiento de evaluación y posicionamiento con la incorporación de nodos multidisciplinares, vigente en España entre 2021 y julio de 2023.

<sup>b</sup> El modelo económico del laboratorio presentado al NICE incluyó las cohortes 1 y 2, pero tras la revisión se exigió restringir el modelo a la cohorte 1, por considerarse más representativa de lo esperable en el Reino Unido<sup>44</sup>.

podrían ser una mayor seguridad, y es razonable esperar una mayor efectividad del tratamiento en los que recaigan, al poder reintroducir con más expectativas la inmunoterapia. Para el análisis económico, este preposicionamiento definiría 2 escenarios, según el PD-L1. El impacto presupuestario de pembrolizumab en pacientes con PD-L1 < 1%, al usarse durante más tiempo (neoadyuvancia más adyuvancia), podría alcanzar 120 millones de euros. El de nivolumab sería de 23 millones<sup>45</sup>.

Los casos de abemaciclib y pembrolizumab, así como los ejemplos expuestos en la tabla 1, son solo algunos, entre muchos, casos en los que se necesita una concreción del escenario de utilidad más allá del texto de la indicación. Así, por ejemplo, es conocido el caso de ataluren en distrofia muscular de Duchenne: su ensayo no mostró beneficio y el CHMP no avaló su autorización, pero la CE concedió una aprobación condicionada a un segundo estudio en un subgrupo de pacientes. Este segundo estudio se hizo y de nuevo falló. El Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) dejó claros estos fallos para demostrar utilidad<sup>47</sup>, lo cual fue probablemente determinante para no financiarlo en España; el coste era superior a 150.000 € anuales. Ha sido retirado 8 años después en Europa<sup>48</sup>, pero las ventas mundiales del laboratorio de este medicamento en 2022 ascendieron a 288,6 millones de dólares<sup>49</sup>.

Tremelimumab/durvalumab en hepatocarcinoma ha mostrado ser mejor que sorafenib, un tratamiento que ya había quedado obsoleto, aunque esta es la comparación que se presenta en la ficha técnica. Una comparación indirecta ajustada sugiere que no sería mejor que atezolizumab + bevacizumab, el estándar<sup>50</sup> actual. La decisión se complica al recibir durvalumab en monoterapia una opinión positiva del CHMP para esta indicación<sup>51</sup>, basándose en una tercera rama del mismo ensayo pivotal.

En insuficiencia cardiaca, sacubitril/valsartan<sup>52</sup> y dapagliflozina<sup>53</sup> presentan concreciones clave en sus IPT que ayudan a introducirlos adecuadamente en aquellos pacientes que los necesitan porque han fallado a otros tratamientos, lo cual no se especifica en la ficha técnica.

Para cáncer de endometrio en pacientes con biomarcadores para inestabilidad de microsátelites o deficiencias en la reparación del ADN, la indicación autorizada en Europa permitiría usar pembrolizumab en monoterapia o combinado con lenvatinib. Sin embargo, carecemos de una comparación entre ambas opciones<sup>54</sup>. Si no se pone de manifiesto una ventaja en eficacia por añadir lenvatinib, pembrolizumab en monoterapia supondría menos toxicidad para las pacientes y menor coste para el sistema.

## Conclusión

La forma en que se incorporan los nuevos medicamentos en la terapéutica es un punto clave para la sostenibilidad de los sistemas

sanitarios públicos europeos. Esto implica evaluarlos para posicionarlos, es decir, establecer su lugar en terapéutica frente a las demás opciones.

Un posicionamiento adecuado consta de 2 fases. En una primera fase, independiente del coste, se establece un preposicionamiento con el escenario de utilidad del fármaco. Además, se ha de considerar si el fármaco pasaría a ser preferente, constituiría una alternativa terapéutica de similar beneficio clínico, o sería una opción adicional en situaciones específicas.

La segunda fase es la que se inicia con la evaluación económica, partiendo del escenario de utilidad clínica. Con la evaluación económica, la mayor aproximación posible a los costes de fabricación y desarrollo del fármaco y el análisis de impacto presupuestario, se procede a la negociación de precio y financiación, tras la cual se realizará el posicionamiento final.

Idealmente, el posicionamiento final, tras la negociación del precio, sería idéntico al escenario de utilidad considerado en la fase de evaluación clínica, pero precios muy elevados pueden conllevar una negativa de financiación o una cobertura restringida exclusivamente para los pacientes que obtienen un beneficio más relevante o que presentan más certeza en cuanto al mismo.

Por tanto, la evaluación terapéutica posregulatoria, que permite establecer el escenario de utilidad terapéutica de un nuevo fármaco, sus incertidumbres y un preposicionamiento comparativo, resulta de enorme interés, tanto para diseñar la evaluación económica posterior, como para guiar la introducción del nuevo fármaco en terapéutica. Tiene un doble componente, de evaluación para el posicionamiento: no solo se trata de mostrar la evidencia de beneficio frente al estándar y sus incertidumbres, como se prevé con la evaluación centralizada europea, sino que, partiendo de ella, valorándola y aplicándola con el mejor criterio clínico y evaluador, implica tomar decisiones que ubiquen lo mejor posible a los nuevos tratamientos en la práctica clínica actual. Tras el desafortunado desmantelamiento de REValMed, es imprescindible que la política farmacéutica española recupere esta dimensión que se ha conocido como «la cuarta garantía», si se quiere gestionar la introducción de las nuevas terapias en la sanidad pública de forma razonable y eficiente, guiada por el beneficio clínico para los pacientes.

## Financiación

Los autores declaran que no hubo financiación para la elaboración de este artículo.

## Conflicto de intereses

Manuel Jesús Cárdenas Aranzana ha participado en «advisory boards» para Merck Serono e Incyte.

## Autoría

Emilio Alegre concibió el trabajo y redactó un texto previo (preborrador) que circuló en septiembre 2023 a Silvia Fénix, Dolores Fraga, Francesc Puigventós y Eduardo López Briz, que valoraron la oportunidad e interés del trabajo. En diciembre y enero se reenvió a todos el primer borrador y se añadió a Manuel Cárdenas y Carmen María Domínguez. Todos ellos lo revisaron e hicieron comentarios y aportaciones relevantes, incluyendo modificaciones, supresiones y adiciones al texto y a las tablas/figuras, así como a la bibliografía de referencia. Todos los autores han revisado y aprobado la versión final.

## Declaración de contribución de autoría CRediT

**Emilio Jesús Alegre-del Rey:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Project administration, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **Silvia Fénix-Caballero:** Writing – review & editing, Validation, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **María Dolores Fraga Fuentes:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Methodology, Formal analysis. **Manuel Jesús Cárdenas Aranzana:** Writing – review & editing, Visualization, Methodology, Formal analysis. **Eduardo Lopez-Briz:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Methodology, Formal analysis, Conceptualization. **Francesc Puigventós Latorre:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Supervision, Formal analysis, Conceptualization. **Carmen María Domínguez-Santana:** Writing – review & editing, Visualization, Validation, Methodology, Formal analysis.

## Bibliografía

- European Medicines Agency. How EMA evaluates medicines for human use [página Web]. [Consultado 14 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/what-we-do/authorisation-medicines/how-ema-evaluates-medicines-human-use#ema-inpage-item-13164>.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Verzenios 100 mg comprimidos recubiertos con película [monografía en Internet]. [Consultado 6 Feb 2023]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181307013/FT\\_1181307013.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181307013/FT_1181307013.html).
- European Medicines Agency. Ficha técnica de Nucala solución inyectable [monografía en Internet]. [Consultado 6/2/2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/nucala-epar-product-information_es.pdf).
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de mepolizumab (Nucala®) como tratamiento adicional en el asma eosinofílica refractaria grave [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad; 2016 [Consultado 1 Feb 2024]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma\\_EPOC.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-mepolizumab-Nucala-asma_EPOC.pdf).
- Ortega A, Fraga MD, Alegre-del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, et al. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract.* 2014;68(10): 1181–9. doi: 10.1111/ijcp.12487.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tafamidis (Vyndaqel®) en el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtirretina en pacientes adultos (ATTR-CM) [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad; 2022 [Consultado 15 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-tafamidis-vyndaqel-en-el-tratamiento-de-la-amiloidosis-cardiaca-por-transtirretina-en-pacientes-adultos-attr-cm/>.
- European Society of Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards [página Web]. [Consultado 15 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-scorecards>.
- Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Ortega Eslava A, Durán-García ME, Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Variabilidad en la actividad y los resultados de la evaluación de nuevos medicamentos por las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales en España. *Farm Hosp.* 2011;35(6):305–14. doi: 10.1016/j.farma.2010.07.004.
- Lobo F. Estructuras monopolísticas y publicidad: El sistema de desinformación farmacéutica. *Rev Esp Inv Sociol.* 1979;5:81–117. doi: 10.2307/40182744.
- Kearney P, Simoons M, Ryden L, Kirchof P, Pries A, O'Morain C, et al. The medical profession, industry, and continuing medical education: finding the balance that's right for patients. *Am J Med.* 2019;132(8):921–5. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.02.026.
- García-Alegría J, Abarca Buján B, Íñiguez Romo A, Garrido López P. La formación médica continuada de las sociedades científicas en España; análisis de la situación actual y propuestas de futuro. *Med Clin.* 2022;159(1):47–52. doi: 10.1016/j.medcli.2022.02.00.
- Brezis M. Big pharma and healthcare: unsolvable conflict of interests between private enterprise and public health. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2008;45(2):83–94.
- Mitchell PB. Financial conflicts of interest and authorship of clinical practice guidelines—trust is fragile. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4), e192840. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.2840.
- Bruno B, Rose S. Patient organizations and conflict of interest. *BMJ.* 2019;364, 1129. doi: 10.1136/bmj.1129.
- Gagnon MA, Lexchin J. The cost of pushing pills: a new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. *PLoS Med.* 2008;5(1), e1. doi: 10.1371/journal.pmed.0050001.
- Fernández de Molina J. Cuánto invierte en marketing la industria farmacéutica [monografía en Internet]. Onlypharma. 2022 [Consultado 5 Ene 2024]. Disponible en: <https://onlypharma.es/cuanto-invierte-en-marketing-la-industria-farmacéutica/>.
- Belmonte E. Las farmacéuticas españolas gastan más en médicos que alemanas e inglesas juntas [monografía en Internet]. CIVIO: medicamentalia. [Consultado 5 Ene 2024]. Disponible en: <https://civio.es/medicamentalia/2017/10/23/las-farmacéuticas-españolas-gastan-mas-en-médicos-que-alemanas-e-inglesas-juntas/>.
- Nejstgaard CH, Bero L, Hróbjartsson A, Jørgensen AW, Jørgensen KJ, Le M, et al. Conflicts of interest in clinical guidelines, advisory committee reports, opinion pieces, and narrative reviews: associations with recommendations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;12(12). doi: 10.1002/14651858.MR000040.pub3.MR000040.
- Martín Fernández-Gallardo AM. Los pagos a profesionales y organizaciones sanitarias: el mercado de pulgas de las multinacionales farmacéuticas [monografía en Internet]. Asociación por un Acceso Justo al Medicamento. 2023 [Consultado 25 Ene 2024]. Disponible en: <https://accesojustomedicamento.org/los-pagos-a-profesionales-y-organizaciones-sanitarias-el-mercado-de-pulgas-de-las-multinacionales-farmacéuticas/>.
- Comité Asesor para la Financiación de la Prestación Farmacéutica del Sistema Nacional de Salud. Recomendaciones sobre los criterios y procedimiento para orientar la fijación de precios y la inclusión y exclusión, a la entrada en el mercado o con posterioridad, de un medicamento en la cobertura pública [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad; 2023 [Consultado 18 Dic 2023]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/20220615\\_Recoms\\_Finales\\_LE2\\_LE2\\_2\\_CAPF\\_v15.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/comitesAdscritos/prestacionFarmaceutica/docs/20220615_Recoms_Finales_LE2_LE2_2_CAPF_v15.pdf).
- AIFA, Italian Medicines Agency. Innovative products [página Web]. [Consultado 5 Ene 2024]. Disponible en: <https://www.aifa.gov.it/en/farmacina-innovativi>.
- IQWiG, Institute for Quality and Efficiency in Health Care. General methods v. 6.1 [monografía en Internet]. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; 2022 [Consultado 5 Ene 2024]. Disponible en: [https://www.iqwig.de/methoden/general-methods\\_version-6-1.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-6-1.pdf).
- Haute Autorité de Santé. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [monografía en Internet]. [Consultado 22/1/2024]. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr).
- Haute Autorité de Santé. Doctrine de la Commission de la Transparence. Principes d'évaluation de la CT relatifs aux médicaments en vue de leur accès au remboursement [monografía en Internet]. [Consultado 23 Ene 2024]. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doc\\_trine\\_10102018.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-10/doc_trine_10102018.pdf).
- European Society of Medical Oncology. ESMO-MCBS evaluation forms [página Web]. [Consultado 8 Ene 2024]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours/esmo-mcbs-evaluation-forms>.
- REValMed SNS. Preguntas y respuestas sobre el Plan para la Consolidación de los Informes de Posicionamiento Terapéutico de los medicamentos en el Sistema Nacional de Salud [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad; 2020 [Consultado 24 Ene 2024]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/IPT/docs/20201126\\_Preguntas\\_y\\_respuestas\\_Plan\\_Consolidacion\\_IPT.pdf](https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/infoMedicamentos/IPT/docs/20201126_Preguntas_y_respuestas_Plan_Consolidacion_IPT.pdf).
- Alegre-del-Rey EJ, Fénix-Caballero S, Moreno Ramos C, Borrero-Rubio JM. Evaluación de los comparadores empleados en los estudios pivotales de nuevos medicamentos e indicaciones. *Rev OFIL-ILAPHAR.* 2023;33(3):221–35. doi: 10.4321/s1699-714x2023000300002.
- Identifying, synthesizing and analyzing evidence for economic evaluation. In: Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart G.L, Torrance GW, editors. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 4th Ed. Oxford: Oxford University Press; 2015. p. 354–84.
- Rawlins MD. Crossing the fourth hurdle. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(6):855–60. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04263.x.
- GENESIS-SEFH. “Venceréis pero no convenceréis” – a propósito de una sentencia polémica [monografía en Internet]. [Consultado 19 Dic 2023]. Disponible en: <https://blog.sefh.es/vencereis-pero-no-convencereis-a-proposito-de-una-sentencia-polemica/>.
- Puigventós Latorre F, Alegre del Rey EJ. La cuarta garantía en la evaluación de medicamentos. *Revista AAJM.* 2024;27 [Consultado 16 May 2024] Disponible en: <https://accesojustomedicamento.org/la-cuarta-garantia-en-la-evaluacion-de-medicamentos/>.

32. Organización Panamericana de Salud. Uso racional del medicamento en una perspectiva multiprofesional [monografía en Internet]. Brasilia. [Consultado 19 Dic 2023]. Disponible en: <https://www3.paho.org/hq/dmdocuments/2010/URM%20Rede%20Unida%20ESP.pdf>
33. Uso racional de los medicamentos: informe de la Conferencia de Expertos, Nairobi, 25–29 de noviembre de 1985 [monografía en Internet]. [Consultado 19 Dic 2023]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/37403>.
34. Real Decreto Legislativo 1/2015. de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado; n° 177 (25/7/2015). [Consultado 18 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2015/BOE-A-2015-8343-consolidado.pdf>.
35. Alegre del Rey EJ. Evaluación y posicionamiento para la incorporación de nuevos fármacos en terapéutica: la valiosa experiencia de REvalMed en España. Rev OFIL-ILAPHAR. 2023;33(4):328–30. doi: 10.4321/S1699-714X2023000400002.
36. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. Verzenios. International non-proprietary name: abemaciclib [monografía en Internet]. EMA; 2022 [Consultado 10 Oct 2023]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/verzenios-h-c-004302-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
37. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de abemaciclib (Verzenios®) en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad; 2020 [Consultado 1 Feb 2024]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT\\_32-2019-abemaciclib-Verzenios.pdf?x14717](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_32-2019-abemaciclib-Verzenios.pdf?x14717).
38. REvalMed SNS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de abemaciclib (Verzenios®) en combinación con hormonoterapia para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales RH positivo y HER2 negativo, con afectación ganglionar o elevado riesgo de recidiva [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad; 2023 [Consultado 10 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-144-Verzenios-abemaciclib.pdf>.
39. Haute Autorité de Santé. Abemaciclib. Extension d'indication [monografía en Internet]. HAS; 2023 [Consultado 10 Oct 2023]. Disponible en: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20208\\_VERZENIOS\\_PIC\\_REEV\\_AvisDef\\_CT20208.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20208_VERZENIOS_PIC_REEV_AvisDef_CT20208.pdf).
40. National Institute for Health Care and Excellence. Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence. Technology appraisal guidance [TA810] [monografía en Internet]. NICE; 2022 [Consultado 10 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/chapter/1-Recommendations>.
41. Scottish Medicines Consortium. Abemaciclib (Verzenios) [monografía en Internet]. SMC; 2022 [Consultado 10 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abemaciclib-verzenios-full-smc2494/>.
42. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Abemaciclib (breast cancer; adjuvant therapy) – Benefit assessment [monografía en Internet]. IQWiG; 2022 [Consultado 10 Oct 2023]. Disponible en: [https://www.iqwig.de/download/a22-51\\_abemaciclib\\_extract-of-dossier-assessment\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-51_abemaciclib_extract-of-dossier-assessment_v1-1.pdf).
43. Budesausschuss Gemeinsamer. Abemaciclib (Neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR +, HER2-, frühmithohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie, Kombination mit endokriner Therapie) [monografía en Internet]. GBA; 2022 [Consultado 10 Oct 2023]. Disponible en: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5662/2022-10-20\\_AM-RL-XII\\_Abemaciclib\\_D-811\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5662/2022-10-20_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-811_BAnz.pdf).
44. National Institute for Health Care and Excellence. Abemaciclib in combination with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer [ID3857] Committee Papers [monografía en Internet]. NICE; 2022 [Consultado 10 Oct 2023]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta810/documents/committee-papers>.
45. GENESIS-SEFH. Adelanto de informe GHEMA. Cáncer de pulmón no microcítico: ¿nivolumab en neoadyuvancia o pembrolizumab en neo + adyuvancia? [monografía en Internet]. SEFH; 2023 [Consultado 5 Feb 2024]. Disponible en: <https://blog.sefh.es/cancer-de-pulmon-no-microcítico-nivolumab-en-neoadyuvancia-o-pembrolizumab-en-neoadyuvancia/>.
46. Lovly CM. Perioperative Immunotherapy – A KEY toward Improved Outcomes for Early-Stage Lung Cancer? N Engl J Med. 2023;389(6):560–1. doi: 10.1056/NEJMe2305762.
47. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ataluren (Translarna®) en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad; 2017 [Consultado 17 Ene 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-ataluren-Translarna-distrofia-muscular-Duchenne.pdf>.
48. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La AEMPS actualiza la información sobre Translarna (ataluren): el CHMP confirma la recomendación de no renovar la autorización de comercialización [monografía en Internet]. AEMPS; 2024 [Consultado 29 Ene 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/actualizada-informacion-translarna-ataluren-chmp-confirma-recomendacion-no-renovar-autorizacion-comercializacion/>.
49. O'Keefe K. PTC Therapeutics Provides a Corporate Update and Reports Fourth Quarter and Full Year 2022 Financial Results [monografía en Internet]. PTC Therapeutics; 2023 [Consultado 17 Ene 2024]. Disponible en: <https://ir.ptcbio.com/news-releases/news-release-details/ptc-therapeutics-provides-corporate-update-and-reports-fourth-0>.
50. GENESIS-SEFH. Tremelimumab + durvalumab en hepatocarcinoma avanzado/irresecable: sin beneficio frente al estándar [monografía en Internet]. SEFH; 2023 [Consultado 8 Ene 2024]. Disponible en: <https://blog.sefh.es/tremelimumab-durvalumab-en-hepatocarcinoma-avanzado-irresecable-comparacion-indirecta-atezolizumab-bevacizumab/>.
51. European Medicines Agency. Infanzi (durvalumab)– opinión on variation of marketing authorisation [monografía en Internet]. EMA; 2023 [Consultado 29 Ene 2024]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/imfinzi>.
52. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de sacubitrilo/valsartán (Entresto®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en pacientes adultos con fracción de eyección reducida [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [Consultado 8 Ene 2024]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi\\_cardiaca.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sacubitrilo-valsartan-Entresto-insufi_cardiaca.pdf).
53. REvalMED SNS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®) en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática con fracción de eyección reducida en pacientes adultos [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad; 2022 [Consultado 8 Ene 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-dapagliflozina-forxiga-edistride-en-el-tratamiento-de-la-insuficiencia-cardiaca-cronica-sintomatica-con-fraccion-de-eyeccion-reducida-en-pacient/>.
54. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con lenvatinib (Lenvima®) para el tratamiento del carcinoma endometrial avanzado o recurrente en mujeres adultas con progresión de la enfermedad durante o después de un tratamiento previo basado en platino, en cualquier contexto, y no candidatas a cirugía curativa o radioterapia [monografía en Internet]. Ministerio de Sanidad; 2023 [Consultado 17 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2023/IPT-200-Pembrolizumab-Keytruda-Lenvima.pdf>.