



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

El beneficio del paciente como objetivo de la humanización**Patient benefit as a goal of humanization**Manuel David Gil-Sierra¹, María del Pilar Briceño-Casado², Eduardo López-Briz³¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real (Cádiz). España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera (Cádiz). España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. España.**Autor para correspondencia**

María del Pilar Briceño Casado
 Servicio de Farmacia
 Hospital Universitario
 de Jerez de la Frontera
 Ronda de Circunvalación, s/n
 11407 Jerez de la Frontera (Cádiz). España.

Correo electrónico:
 pilarbricenocasado@gmail.com

Recibido el 5 de diciembre de 2021;
 aceptado el 26 de junio de 2022.
 Early Access date (10/04/2022).
 DOI: 10.7399/fh.13171

Resumen

El empoderamiento del paciente supone uno de los principales pilares de la humanización. Por ello, la consideración de las preferencias y expectativas de los pacientes debería ser tomada en cuenta durante el ejercicio de cualquiera de los profesionales de la salud. Mejorar la supervivencia global y la calidad de vida son los deseos principales de los pacientes. De hecho, la reciente aparición de los llamados *Patient Reported Outcomes* ha supuesto un importante foco para los agentes involucrados en la asistencia sanitaria. El farmacéutico hospitalario especializado en la evaluación de medicamentos es un profesional que evalúa la eficacia, seguridad, adecuación y eficiencia de los tratamientos prescritos por facultativos, y debe basar la toma de decisiones tanto en factores técnicos como en los cuatro principios bioéticos. La correcta aplicación de la práctica clínica basada en la evidencia permite proveer a los pacientes de incrementos de supervivencia y/o calidad de vida, adecuando la conveniencia y costes a la situación actual. Teniendo en cuenta esto, podría decirse que la evaluación de medicamentos supone un fuerte compromiso con la humanización. Por otra parte, las organizaciones que promueven la evaluación y selección de medicamentos rigurosamente se erigen como aliados de los pacientes, ya que repercuten de forma directa en éstos y de forma indirecta en la sociedad. Las agencias reguladoras encargadas de la aprobación y financiación de medicamentos en los sistemas sanitarios protagonizan un papel fundamental en el proceso de humanización de la toma de decisiones clínicas y empoderamiento de pacientes, ya que si aprueban el uso de nuevos medicamentos según datos que no miden la calidad de vida o supervi-

Abstract

Patient empowerment is one of the main pillars of humanisation. Therefore, consideration of patients' preferences and expectations should be taken into account during the practice of any healthcare professional. Improving overall survival and quality of life are the main wishes of patients. Indeed, the recent emergence of Patient Reported Outcomes has become an important focus for healthcare providers. The hospital pharmacist specialised in drug evaluation is a professional who evaluates the efficacy, safety, appropriateness and efficiency of treatments prescribed by physicians, and decision-making must be based on both technical factors and the four principles of bioethics. The correct application of evidence-based clinical practice allows to provide patients with increases in survival and/or quality of life, adapting the convenience and costs to the current situation. With this in mind, it could be said that the evaluation of medicines involves a strong commitment to humanisation. On the other hand, organisations that promote the rigorous evaluation and selection of medicines stand as allies of patients, as they have a direct impact on them and an indirect impact on society. Regulatory agencies in charge of approving and financing medicines in healthcare systems play a key role in the process of humanising clinical decision-making and empowering patients. If these agencies approve the use of new medicines based on data that do not measure quality of life or survival of patients when there are already other therapeutic alternatives for these pathologies, they are indirectly failing to meet patients' expectations and are infringing bioethical principles. This can have a considerable influence on the benefit-risk ratio of drugs, and

PALABRAS CLAVE

Paciente; Humanización; Atención centrada en el paciente; Empoderamiento; Bioética; Medicina basada en la evidencia; Evaluación de medicamentos.

KEYWORDS

Patient; Humanisation; Patient-centered care; Empowerment; Bioethics; Evidence-based medicine; Drug evaluation.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
 Articles published in this journal are licensed with a
 Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
 La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
 ni tampoco por la publicación de sus artículos.

vencia de los pacientes cuando ya existen otras alternativas terapéuticas para estas patologías, indirectamente no estarán dando respuesta a las expectativas de los pacientes y conculcarán los principios bioéticos. Esto puede tener una considerable influencia en la relación beneficio-riesgo de los fármacos, pudiendo tratar a pacientes con esquemas que no aportan beneficio, o incluso podrían perjudicarles. Por tanto, ¿hacia dónde debiera ir orientado el proceso de humanización? Parece razonable que el beneficio del paciente sea el objetivo fundamental del proceso de humanización de la asistencia sanitaria, evidentemente.

Desde que Berwick introdujera el concepto del *triple aim* como objetivo de excelencia en la atención a la salud (mejores resultados clínicos, menores costes, mayor satisfacción de los pacientes⁵), la humanización de la asistencia sanitaria se presenta como uno de los principales objetivos de ésta^{2,5}. El ámbito de la humanización engloba un gran abanico de actividades que, en muchas ocasiones, no están claramente definidas^{6,7}. Esta circunstancia dificulta la implantación de determinadas medidas que podrían dar una mayor amplitud a la voz de los pacientes.

El empoderamiento del paciente supone uno de los principales ámbitos de actuación de la humanización. En la actualidad, las asociaciones de pacientes y las empresas –tanto públicas como privadas– están haciendo un esfuerzo por dar visibilidad a este movimiento⁸⁻¹⁰. La *Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* define el empoderamiento del paciente como uno de los principios de humanización¹¹ y son ya numerosas las iniciativas de humanización desarrolladas por diferentes servicios de farmacia en algunas de sus áreas de trabajo¹²⁻¹⁴. No obstante, se requieren muchos más programas o estrategias que permitan su adecuada incorporación en los procesos de aprobación, regulación, evaluación, selección y seguimiento de los medicamentos. Las preferencias y expectativas de los pacientes deberían integrarse en el ejercicio de cualquiera de los profesionales de la salud, y quedan claramente patentes en algunos estudios que analizan su opinión con respecto a la toma de decisiones clínicas. Incrementos en la supervivencia global y calidad de vida suponen los deseos principales de los pacientes^{15,16}. No obstante, en muchos casos no se valoran estas variables, viéndose afectados los principios de Beneficencia y Autonomía. Esto es cuando menos llamativo en determinados tipos de cáncer o enfermedades raras¹⁷.

Si bien es cierto que la disponibilidad de datos de supervivencia es limitada en contextos tempranos de patologías neoplásicas o enfermedades raras con una elevada esperanza de vida¹⁸, la medida de la calidad de vida no supondría un obstáculo insalvable. Teniendo esto en cuenta, parecería razonable que las variables sobre la calidad de vida aparecieran como un objetivo principal (o al menos secundario) en los ensayos clínicos pivotaes, suceso que raramente ocurre. Por otra parte, la interpretación de estos datos debería ser cuidadosamente tratada, cuestión que en la mayoría de las ocasiones se reduce a breves reseñas al final del apartado de resultados. Por este motivo, la reciente aparición de los llamados *Patient Reported Outcomes* (PRO) ha supuesto un importante foco tanto de los pacientes como de las sociedades científicas, investigadores e industria farmacéutica^{19,21}. Éste sería otro ejemplo en el que se verían afectados los principios de Beneficencia y Autonomía. El análisis de estos resultados requiere la intervención de profesionales sanitarios que valoren si las variables son clínicamente relevantes y se miden con herramientas validadas, sin caer en la consideración de hallazgos superfluos que contribuyan al beneficio de agentes externos al paciente²². A este ejercicio habría que añadir la valoración de la opinión de cada paciente de forma individual como un elemento complementario –que nunca sustitutivo– durante la toma de decisiones clínicas. Un paciente empoderado podría exponer sus preferencias para que los profesionales pudieran acomodar la selección de medicamentos de forma individualizada. Esta situación es especialmente interesante en aquellos casos en los que se dispone de alternativas terapéuticas equivalentes con similar eficiencia, pero con diferentes perfiles de seguridad. De esta manera, se podría usar un fármaco u otro en función de aquellos aspectos de calidad de vida que se verían más afectados, y teniendo en cuenta la opinión del paciente. Esto potenciaría el principio de Autonomía. Asimismo, un paciente empoderado podría ver incrementada su capacidad de comprensión sobre conceptos de toma de decisiones clínicas, eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario. Esto podría reper-

cutir en una mayor equidad a la hora de utilizar los recursos y favorecer el principio bioético de Justicia.

El farmacéutico hospitalario especializado en la evaluación y selección de medicamentos es un profesional que evalúa las características de eficacia, seguridad, adecuación y eficiencia de los tratamientos prescritos por otros facultativos²³. Estos profesionales realizan una labor con una incidencia transversal en el resto de áreas del servicio de farmacia, como pueden ser el área oncológica o la de pacientes externos. La toma de decisiones no debe basarse sólo en factores técnicos, sino también en criterios bioéticos^{24,26}. La ética médica y la farmacéutica valoran las intervenciones según los cuatro Principios Bioéticos: Beneficencia, No Maleficencia, Autonomía y Justicia^{27,28}. No es casualidad que exista una relación entre los criterios técnicos en los que se basa el posicionamiento de fármacos y los criterios fundamentales de la bioética. La evaluación de la eficacia en los ensayos clínicos supone una vía para proveer a los pacientes de una adecuada No Maleficencia. La valoración de la seguridad de los tratamientos minimiza la posibilidad de que los pacientes reciban una alternativa terapéutica que pueda ocasionarles un perjuicio evitable, favoreciendo la No Maleficencia. La consideración de la conveniencia de los medicamentos por evaluadores de fármacos podría tener un considerable impacto en la Autonomía de los pacientes, seleccionando aquellos que conlleven un menor número de visitas al hospital o faciliten una administración más cómoda. En este punto, la opinión del paciente sobre la conveniencia de un tratamiento puede tener un papel primordial. Por último, la eficiencia de los tratamientos se relaciona con la Justicia, ya que el uso racional de los medicamentos podría optimizar la utilización de los recursos de los sistemas sanitarios. De esta manera, según el concepto de coste oportunidad, se usarían aquellos tratamientos con menor impacto económico en unos pacientes sin menoscabar en la accesibilidad de las alternativas terapéuticas en otros pacientes^{29,30}. Es decir, no se malgastarían recursos que se podrían echar en falta en otros casos³¹.

La evaluación de medicamentos es el primer paso en la cadena del tratamiento de las patologías. Si no se ha realizado una correcta selección del medicamento, las posteriores intervenciones farmacéuticas, tales como el seguimiento farmacoterapéutico o farmacogenético, no obtendrán los resultados óptimos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, ¿quién podría decir que la evaluación adecuada de medicamentos no supone un fuerte compromiso con la humanización? La correcta aplicación de la práctica clínica basada en la evidencia permite proveer a los pacientes de tratamientos con incrementos de supervivencia y/o calidad de vida, adecuando la conveniencia y costes a la situación actual y cubriendo los tres ejes de Berwick que mencionábamos al principio. Por tanto, el desarrollo de organizaciones o instituciones que promuevan la evaluación y selección de medicamentos de forma rigurosa y transparente podrían erigirse como importantes aliados de los pacientes³². Asimismo, se han desarrollado herramientas que permiten una adecuada interpretación de los datos descritos en los ensayos clínicos, basándose en criterios objetivos y promoviendo una correcta selección de las alternativas terapéuticas en las patologías, lo cual repercute de forma directa en los pacientes y de forma indirecta en la sociedad^{33,34}. Esto, sin embargo, choca de frente con determinadas situaciones en las que se denuncia la no financiación o restricción de medicamentos en determinados contextos clínicos, sin profundizar en las causas por las que se toman estas decisiones. Un ejemplo es belantamab mafodotin en pacientes con mieloma múltiple refractario, fármaco que ha sido reclamado por determinadas organizaciones, pero que presenta una considerable incertidumbre en el beneficio y un coste –por el momento– no justificado^{35,36}.

Aunque no sea de forma directa, las agencias reguladoras encargadas de la aprobación y financiación de medicamentos en los sistemas sanitarios pro-

tagonizan un papel fundamental en el proceso de humanización de la toma de decisiones clínicas y empoderamiento de pacientes. Estos organismos, como la Agencia Europea del Medicamento (en inglés *European Medicines Agency*, EMA) o la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, valoran la evidencia científica disponible para el uso de los fármacos en determinadas indicaciones^{37,38}. Si estas instituciones aprueban el uso de nuevos medicamentos según datos de los ensayos clínicos de variables subrogadas que no miden la calidad de vida o supervivencia de los pacientes cuando ya existen otras alternativas terapéuticas para estas patologías, indirectamente no se estará dando respuesta a las expectativas de los pacientes y se estarán conculcando algunos principios bioéticos. La valoración de variables intermedias en ensayos clínicos es asumible cuando existe una necesidad no cubierta en un determinado contexto clínico, en el cual otros fármacos no han demostrado un beneficio relevante, o cuando los pacientes presentan un buen pronóstico de la enfermedad y las variables subrogadas evaluadas tienen correlación con variables finales^{39,40}. La aprobación de nuevos fármacos con resultados inmaduros que no se encuentren en estas situaciones podría dar lugar al tratamiento de determinados pacientes con una incertidumbre inasumible. Esto puede tener una considerable influencia en la relación beneficio-riesgo de los fármacos, pudiendo darse el caso de tratar a pacientes con esquemas que no aportan beneficio, o que incluso podrían perjudicarles, conculcando de esta manera los principios de Beneficencia y No Maleficencia. Un ejemplo reciente es el uso de *olaratumab* asociado a *doxorubicina* en sarcoma de tejidos blandos⁴¹, cuya autorización de comercialización tuvo que ser revocada por una relación beneficio-riesgo desfavorable.

Por otro lado, los programas de aprobación acelerada son mecanismos desarrollados para favorecer el acceso a nuevos medicamentos en contextos clínicos con necesidades no cubiertas⁴². Este primer concepto es una estrategia muy positiva que debería ser utilizada cuidadosamente para evitar que se promueva el uso de fármacos con datos inmaduros en patologías que ya disponen de una alternativa terapéutica⁴³.

En muchos casos, la demanda de un acceso más rápido a nuevas moléculas por los pacientes podría inducir a romper los procedimientos habituales establecidos por las agencias reguladoras que garantizan una eficacia y seguridad adecuada de los tratamientos. Un correcto diseño de los ensayos clínicos que valoran la eficacia y seguridad de los fármacos pendientes de aprobación es una de estas garantías⁴⁴. El desarrollo de ensayos clínicos de un solo brazo presenta como limitación la dificultad para establecer inferencia de causalidad entre la administración del fármaco y los resultados observados. Esta limitación se ve solventada en los ensayos clínicos de fase III debido a la presencia de aleatorización entre las ramas de pacientes y al uso de un fármaco de control^{45,46}. El proceso de aleatorización en los ensayos clínicos favorece que no se produzca desequilibrio de factores entre las cohortes de pacientes de los ensayos y se puedan atribuir los resultados a una determinada intervención sanitaria, y no a la propia evolución de la enfermedad según las características de los pacientes. Por ello, los datos extraídos de los estudios de un solo brazo –y sus interpretaciones– pueden ser difícilmente extrapolables a otras poblaciones.

Por otra parte, una completa evaluación de un fármaco requiere la valoración de los costes asociados⁴⁷. Existen agencias de regulación de medicamentos, como es el caso de la EMA, que no valoran el impacto económico de las nuevas alternativas terapéuticas para llevar a cabo su aprobación. Esto podría suponer un problema en el futuro, teniendo en cuenta el incremento de los precios de los medicamentos en determinados contextos clínicos, como los oncohematológicos⁴⁸. Aunque en un primer momento pareciera que el ámbito de la evaluación económica y la humanización se encuentran distanciadas, sería un error no considerar su estrecha relación. Si no se evalúan los costes de los fármacos –sobre todo los de alto impacto– se podría incurrir en una falta de cuantificación del coste para el beneficio clínico obtenido o usar excesivos recursos de forma inadecuada, no pudiendo ser empleados en otros pacientes que realmente necesitan recibir un tratamiento adecuado³⁰. ¿Tiene cabida en el actual fenómeno de humanización dejar de tratar a un paciente por gastar todos los recursos en un tratamiento con elevada incertidumbre en otro paciente? Sin lugar a dudas, la respuesta a esta pregunta es no. El compromiso de las agencias reguladoras –y en colaboración con la industria farmacéutica– es imprescindible para evitar que esta situación pudiera darse. En este sentido, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia ha dado un paso adelante al incorporar estudios farmacoeconómicos en las

decisiones que involucran a la elaboración de informes de posicionamiento terapéutico^{49,50}, lo que favorece el principio bioético de Justicia.

La labor del farmacéutico hospitalario experto en evaluación y posicionamiento de fármacos se basa en analizar medicamentos y en lo que éstos pueden aportar para cubrir las necesidades de los pacientes²³. Los criterios técnicos empleados –como la eficacia, calidad de vida o seguridad– no tratan sino de valorar en qué medida son cubiertas las necesidades principales de los pacientes mediante el uso de un fármaco^{51,52}. De hecho, no es casualidad que las variables de mayor relevancia, y a las que los evaluadores de medicamentos dan mayor peso, son llamadas variables orientadas al paciente o variables finales (como supervivencia global o calidad), y precisamente éstas son las demandadas en mayor medida en los estudios sobre empoderamiento y opiniones de pacientes^{15,16}. El conocimiento y la interpretación de la metodología usada en los estudios –por ejemplo, el diseño de los ensayos clínicos– es esencial para asociar el efecto de los tratamientos y poder tomar decisiones terapéuticas. Por tanto, la selección de medicamentos usa los criterios técnicos no como fin, sino como medio para poder satisfacer las necesidades de los pacientes, cumpliéndose de esta manera los cuatro Principios Bioéticos.

El ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia evoluciona con el paso de los años, como cualquier otra materia. Por ello, la selección y posicionamiento de los medicamentos debe adaptarse continuamente a este avance. Sin embargo, no debemos olvidar que existen cambios en la terminología de procesos que no deben pesar sobre el buen hacer de años de experiencia. Esto se ha comprobado con la reciente irrupción de estudios con *real world data*⁵³, que antes recibían el nombre de estudios descriptivos retrospectivos. Aunque se ha cambiado el nombre del concepto, sus limitaciones siguen estando presentes^{43,54}. Un estudio reciente mostró que los estudios de *real world data* llevados a cabo con fármacos aprobados por la EMA o la FDA para el tratamiento de tumores sólidos eran de muy baja calidad y encontraban supervivencias menores que los correspondientes ensayos clínicos pivotaes⁵⁴.

Tanto el proceso de humanización como la evaluación de medicamentos requieren una colaboración multidisciplinar en todos sus ámbitos^{55,56}. Es necesaria una concienciación por parte de todos los profesionales sanitarios involucrados en la cadena de selección, prescripción y administración de medicamentos. Los recursos del sistema sanitario deberían estar orientados a satisfacer las preferencias y expectativas de los pacientes, que son principalmente incrementos en la supervivencia y calidad de vida^{15,16}. Por ello, una adecuada colaboración interniveles entre los centros en los que se lleva a cabo la utilización de medicamentos y las instituciones que desarrollan la regulación de medicamentos es imprescindible^{33,37,38}. De esta manera, se podría exigir a la industria farmacéutica un mayor número de datos de variables orientadas al paciente antes de la autorización y comercialización de nuevas moléculas.

La humanización ha adquirido una importancia considerable en los últimos años. Este movimiento se ha extendido en casi todos los ámbitos de la farmacia hospitalaria, incluyendo actividades como la atención farmacéutica o la dispensación de medicamentos oncológicos en pediatría^{57,58}. Cubrir las necesidades de los pacientes y atender a sus preferencias son el objetivo principal de todas estas intervenciones. Como ya se ha citado, la mejora de la esperanza y calidad de vida es el principal deseo de los pacientes^{15,16}. Esto también representa el objetivo principal de la evaluación de medicamentos. Por tanto, la humanización es un proceso positivo que debe incluir siempre los Principios Bioéticos (Beneficencia, No Maleficencia, Autonomía y Justicia)^{11,25,28}, que como ya hemos comprobado, están muy relacionados con los criterios básicos de la evaluación de medicamentos (eficacia, seguridad, adecuación y coste). Entonces, ¿hacia dónde debiera ir orientado el nuevo proceso de humanización? Parece razonable que el beneficio del paciente sea el objetivo fundamental de todo proceso de humanización de la asistencia sanitaria, evidentemente.

Financiación

Sin financiación.

Conflictos de interés

Manuel David Gil-Sierra participó en un *advisory board* de Janssen Pharmaceutica, y en simposios sobre fármacos oncohematológicos de Janssen Pharmaceutica y Pfizer. El resto de los autores no posee conflictos de interés.

Bibliografía

- Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The triple aim: care, health, and cost. *Health Aff (Millwood)*. 2008;27(3):759-69. DOI: 10.1377/hlthaff.27.3.759
- Herborg H, Soendergaard B, Frøekjaer B, Fonnesbaek L, Jørgensen T, Hepler CD, et al. Improving drug therapy for patients with asthma—part 1: Patient outcomes. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001;41(4):539-50. DOI: 10.1016/s1086-5802(16)31278-5
- Cheng L, Sit JW, Choi KC, Chair SY, Li X, Wu Y, et al. The effects of an empowerment-based self-management intervention on empowerment level, psychological distress, and quality of life in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2021;116:103407. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2019.103407
- Rubeis G. Guardians of humanity? The challenges of nursing practice in the digital age. *Nurs Philos*. 2021;22(2):e12331. DOI: 10.1111/nup.12331
- Huber J, Karschuck P, Groeben C, Thomas C, Praus F, Miernik A, et al. Empowerment for our patients: Innovation in everyday urology. *Urologe A*. 2021;60(1):45-51. DOI: 10.1007/s00120-020-01415-2
- Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, Sermeus W, Van Hecke A. Patient empowerment, patient participation and patient-centeredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. *Patient Educ Couns*. 2016;99(12):1923-39. DOI: 10.1016/j.pec.2016.07.026
- Sandman L, Hofmann B, Bognar G. Rethinking patient involvement in healthcare priority setting. *Bioethics*. 2020;34(4):403-11. DOI: 10.1111/bioe.12730
- Pino-Ramírez G. Empoderamiento, experiencia de vida y asociaciones de pacientes con Síndrome Ehlers-Danlos. *Panamerican Journal of Neuropsychology*. 2016;10:79-94. DOI: 10.7714/CNPS/10.4.206
- Asociación de pacientes con EPOC. Guía para el empoderamiento del paciente con EPOC [internet]. 2021 [consultado 08/11/2021]. Disponible en: <https://www.apecoc.es/epoc/guia-empoderamiento-del-paciente>
- ¡Sanidad! lo mejor de la Sanidad. La AEMPS subraya la necesidad de crear un nuevo liderazgo para afrontar los desafíos de la farmacia hospitalaria [internet]. 2021 [consultado 08/11/2021]. Disponible en: <https://isanidad.com/186737/la-aemps-subraya-la-necesidad-de-crear-un-nuevo-liderazgo-para-afrontar-los-desafios-de-la-farmacia-hospitalaria/>
- Álvarez Díaz A, Barreda Hernández D, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, García Martín A, García Palomo M, et al. Guía de humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2020 [consultado 08/06/2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/guia-humanizacion/docs/guia-humanizacion-espanol.pdf>
- Redacción Médica. Farmacia de la Princesa crea el proyecto de humanización "Princesa en Casa" [Internet]. 2018 [consultado 09/06/2022]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/autonomias/madrid/farmacia-de-la-princesa-crea-el-proyecto-de-humanizacion-princesa-en-casa-2453>
- Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Programa de Humanización 2020-2023 [internet]. 2020 [consultado 09/06/2022]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/sites/gregoriomaranon/files/2021-03/PROGRAMA%20DE%20HUMANIZACION%20C3%93N%20FARMACIA%20HUGUM%202021.pdf>
- Mar Gomis Pastor. Mhearth, "La salud móvil" al servicio de la humanización en el paciente trasplantado. Mesa Redonda Humanizar es Innovar, 64 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sevilla; 2019 [consultado 09/06/2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/eventos/64congreso/ponencias/58.pdf>
- Laryionava K, Winkler EC. Patients' preferences in non-curable cancer disease. *Oncol Res Treat*. 2019;42(1-2):31-4. DOI: 10.1159/000496120
- Lo SH, Sharma R, Costentin CE, Aggio D, Shergill S, Colaone F, et al. Patient preferences for advanced hepatocellular carcinoma treatment: a multicountry stated preference study. *Future Oncol*. 2021;17(32):4275-87. DOI: 10.2217/fon-2021-0697
- Gracia Guillén DM. Las enfermedades raras y la ética. *Eidon: Revista de la fundación de ciencias de la salud*. 2017;47:57-77.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
- Schoenbeck KL, Flynn KE. Health-Related Quality of Life of Patients with Chronic Myeloid Leukemia as Measured by Patient-Reported Outcomes: Current State and Future Directions. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(6):491-9. DOI: 10.1007/s11899-021-00656-y
- Whitebird RR, Solberg II, Ziegenfuss JY, Asche SE, Norton CK, Swiontkowski MF, et al. Personalized outcomes for hip and knee replacement: the patients point of view. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):116. DOI: 10.1186/s41687-021-00393-z
- Taliercio VL, Snyder AM, Biggs AM, Kean J, Hess R, Duffin KC, et al. Clinicians' perspectives on the integration of electronic patient-reported outcomes into dermatology clinics: a qualitative study. *Qual Life Res*. 2022;31(6):1719-25. DOI: 10.1007/s11136-021-03030-w
- Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM. Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(9):738-46. DOI: 10.1136/bmjqs.2009.039693
- López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-Del Rey EJ. Drug evaluation is also a clinical activity. *Farm Hosp*. 2020;45(1):45-7. DOI: 10.7399/fh.11560
- Ruiz-Hornillos J, Hernández Suárez P, Marín Martínez JM, De Miguel Beriain I, Nieves Vázquez MA, Albert M, et al. Bioethical Concerns During the COVID-19 Pandemic: What Did Healthcare Ethics Committees and Institutions State in Spain? *Front Public Health*. 2021;9:737755. DOI: 10.3389/fpubh.2021.737755
- Van Campen LE, Poplarova T, Therasse DG, Turik M; Biopharmaceutical Bioethics Working Group. Considerations for applying bioethics norms to a biopharmaceutical industry setting. *BMC Med Ethics*. 2021;22(1):31. DOI: 10.1186/s12910-021-00600-y
- Barreda Hernández D, Mulet Alberola A, González Bermejo D, Soler Company E. The reason for having a code of pharmaceutical ethics: Spanish Pharmacists Code of Ethics. *Farm Hosp*. 2017;41(3):401-9. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10611
- Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica. Barcelona: Masson; 1999.
- Barreda Hernández D, Bellver Capella V, Del Moral García A, Díaz del Campo Lozano J, Francés Causape MC, González Bermejo D, et al. Código de Ética Farmacéutica [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [consultado 08/06/2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Codigo_etico_final.pdf
- Uyl-de Groot CA, Heine R, Krol M, Verweij J. Unequal Access to Newly Registered Cancer Drugs Leads to Potential Loss of Life-Years in Europe. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2313. DOI: 10.3390/cancers12082313
- Herold Z, Szasz AM, Dank M. Evidence based tools to improve efficiency of currently administered oncotherapies for tumors of the hepatopancreatobiliary system. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(9):1109-20. DOI: 10.4251/wjg.v13.i9.1109
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Tackling Wasteful Spending on Health. Paris: OECD Publishing [internet]. 2017 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/9789264266414-en>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Comisión Interministerial de precios de medicamentos y productos sanitarios [internet]. 2021 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/CIPMyPS.htm>
- 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
- Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, et al. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(3):530-8. DOI: 10.1111/jcpt.13102
- Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos. Sesión 219 de 16 de diciembre de 2021 [internet]. 2021 [consultado 08/06/2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_219_web.pdf
- Comunidad española de pacientes con mieloma múltiple. Falta de equidad en el Tratamiento del Mieloma Múltiple (Carta a la Ministra de Sanidad) [internet]. 2021 [consultado 08/06/2022]. Disponible en: <https://www.comunidadmielomamultiple.com/falta-de-equidad-mieloma-multiple/>
- European Medicines Agency [internet]. 2021 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
- U.S. Food and Drug Administration [internet]. 2021 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
- U.S. Food and Drug Administration. Label of XPOVIO [internet]. 2019 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212306s000lbl.pdf
- Agencia Europea del Medicamento. Blenrep® EPAR [internet]. 2021 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/summary-initial/chmp-summary-positive-opinion-blenrep_en.pdf
- Agencia Europea del Medicamento. Lartruvo® [internet]. 2021 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lartruvo>

42. National Institute for health and Care Excellence [NICE] Accelerated Access Collaborative [internet]. 2021 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/aac>
43. Garsen M, Steenhof M, Zwiers A. A Decade of Marketing Authorization Applications of Anticancer Drugs in the European Union: An Analysis of Procedural Timelines. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55(4):633-42. DOI: 10.1007/s43441-021-00260-5
44. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-10. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
45. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BM, Barlinn K, Siepmann T, *et al.* Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1341-9. DOI: 10.2147/NDT.S101938
46. Vanderbeek AM, Vents S, Rahman R, Fell G, Cloughesy TF, Wen PY, *et al.* To randomize, or not to randomize, that is the question: using data from prior clinical trials to guide future designs. *Neuro Oncol.* 2019;21(10):1239-49. DOI: 10.1093/neuonc/noz097
47. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos [monografía en internet]. 2016 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php/component/content/?id=11&Itemid=13>
48. Organización Mundial de la Salud. Technical report: pricing of cancer medicines and its impacts: a comprehensive technical report for the World Health Assembly Resolution 70.12: operative paragraph 2.9 on pricing approaches and their impacts on availability and affordability of medicines for the prevention and treatment of cancer [internet] 2018 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277190>
49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tucatinib (Tukysa®) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER-2 positivo, localmente avanzado o metastásico [internet]. 2021 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-tucatinib-tukysa-en-el-tratamiento-de-pacientes-adultos-con-cancer-de-mama-her2-positivo-localmente-avanzado-o-metastasisico/>
50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de talazoparib (Talzenna®) en pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo con mutaciones BRCA 1/2 en progresión a tratamientos previos [internet]. 2021 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_32-2021-Talzenna.pdf?x=95974
51. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1355-63. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.3439
52. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MAG, Cleeland C, *et al.* Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):865-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70200-1
53. Gerdes S, Bräu B, Hoffmann M, Korge B, Mortazawi D, Wiemers F, *et al.* Real-world effectiveness of guselkumab in patients with psoriasis: Health-related quality of life and efficacy data from the noninterventional, prospective, German multicenter PERSIST trial. *J Dermatol.* 2021;48:1854-62. DOI: 10.1111/1346-8138.16128
54. Boyle JM, Hegarty G, Frampton C, Harvey-Jones E, Dodkins J, Beyer K, *et al.* Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2021;155:136-44. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.001
55. Zheng Y, Ding X, Guo Y, Chen Q, Wang W, Zheng Y, *et al.* Multidisciplinary management improves anxiety, depression, medication adherence, and quality of life among patients with epilepsy in eastern China: A prospective study. *Epilepsy Behav.* 2019;100(Pt A):106400. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.001
56. Junta de Andalucía, Consejería de Salud y Familias. Comisión Central para la Optimización y Armonización Farmacoterapéutica [internet] [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/consejeria/organos-colegiados/61450.html>
57. Soler Company E, Barreda Hernández D. Editorial: Humanizando la atención farmacéutica desde la Farmacia Hospitalaria. *Rev OFIL ILAPHAR.* 2018;28(4):287-8.
58. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Vall d'Hebron idea cajas con ilustraciones humanizadoras para cubrir los sueros de los pacientes pediátricos [internet]. 2021 [consultado 08/06/2022]. Disponible en: <https://www.vallhebron.com/es/actualidad/noticias/vall-dhebron-idea-cajas-con-ilustraciones-humanizadoras-para-cubrir-los-sueros-de-los-pacientes-pediatricos>