

MADRE-2012

**Método de Ayuda para la toma de
Decisiones y la Realización de Evaluaciones de
medicamentos**

Versión 4.0

**Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEFH**

**Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e
Investigación en Selección de Medicamentos
GENESIS**

GENESIS

 Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



MADRE:
Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos

Manual de Procedimientos 2012
versión 4.0

Proyecto investigación del grupo GENESIS de la SEFH:

“Actualización del programa MADRE para la redacción de informes de evaluación de nuevos medicamentos”

Investigadores:

Roberto Marín Gil.

H U Virgen del Rocío. Sevilla

Francesc Puigventós Latorre. (IP)

H U Son Espases. Palma de Mallorca

M^a Dolores Fraga Fuentes.

C H La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

Ana Ortega Eslava.

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Eduardo López Briz.

H U La Fe. Valencia.

Vicente Arocas Casañ.

H U Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Bernardo Santos Ramos.

H U Virgen del Rocío. Sevilla

ISBN: 978-84-695-7629-8

DEPÓSITO LEGAL: M-12319-2013

INTRODUCCIÓN

El programa MADRE es un conjunto de herramientas desarrollado para facilitar el proceso de selección de medicamentos.

El objetivo del **programa MADRE es facilitar la realización de informes de evaluación de una forma ordenada y sistemática**, definiendo para cada una de las fases de la evaluación cuál es la metodología recomendada. Consta básicamente de un modelo estructurado de informe de evaluación y de una aplicación informática con instrucciones y procedimientos, que incluye algoritmos, fórmulas de cálculo y enlaces a fuentes de información.

El programa MADRE se puso en marcha en 2005 en el seno del grupo GENESIS de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), y es actualmente el **sistema de referencia** empleado por una elevada proporción de los hospitales españoles y por centros de documentación y evaluación de medicamentos de servicios de salud y comunidades autónomas.

El proyecto de actualización realizado con el soporte de la SEFH, se ha llevado a cabo durante dos años y ha permitido poner a disposición de la comunidad científica la actual versión 2012.

El grupo investigador:

R. Marín, F. Puigventós, A. Ortega, MD Fraga, E. López-Briz, V. Arocas, B. Santos

Proyecto realizado con el soporte económico de las ayudas a proyectos de investigación de grupos de trabajo de la SEFH, convocatoria 2011.

Participantes y colaboradores

El proyecto de actualización del MADRE, se ha llevado a cabo mediante la metodología RAND-UCLA que combina la mejor evidencia disponible con el juicio de expertos.

La participación de expertos y profesionales que intervienen en procesos de evaluación de medicamentos en diferentes ámbitos, pero sobre todo en la farmacia hospitalaria, ha sido clave.

Queremos hacer constar su extraordinaria, profesional y desinteresada contribución en las distintas fases de desarrollo del proyecto.

PARTICIPANTES EN LA FASE 1

Brainstorming para identificación de áreas de mejora del MADRE Marzo - Abril 2011

M^a Reyes Abad Sazatornil. H U Miguel Servet. Zaragoza
 José Luis Alonso Romero. H U Virgen de la Arrixaca. Murcia
 Vicente Arocas Casañ. H U Virgen de la Arrixaca. Murcia
 Rocío Asensi Díez. H R U Carlos Haya. Málaga
 Beatriz Calderón Herranz. Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca
 Cecilia Calvo Pita. Servei de Salut de les Illes Balears. Palma de Mallorca
 Andrés Carrillo. H U Son Espases. Palma de Mallorca
 Ana Clopés Estela. H Duran i Reynals. Hospitalet.
 Raúl Díez Fernández. H U de Getafe. Getafe
 M^a Esther Durán García. H G U Gregorio Marañón. Madrid
 María Dolores Fraga Fuentes. C H La Mancha Centro. Alcázar de San Juan
 M^a Queralt Gorgas Torner. C. Sanitari Parc Taulí. Sabadell
 Juan Carlos Juárez. H U Vall D'Hebron. Barcelona
 Eduardo López Briz. H U P La Fe. Valencia
 Ana Lozano Blázquez. Hospital de Cabueñes. Asturias
 M^a Antonia Mangues. H Santa Creu i Sant Pau. Barcelona
 Roberto Marín Gil. H U Virgen del Rocío. Sevilla
 José Antonio Martín Conde. H La Candelaria. Tenerife
 Icíar Martínez López. H U Son Espases. Palma de Mallorca
 Noemí Martínez López de Castro. Hospital Meixoeiro. Vigo

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	5

Andrés Navarro Ruiz. Hospital General U de Elche. Alicante
Ana Ortega Eslava. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona
Ramon Pla Poblador. H U Mutua de Terrassa
Maite Pozas del Río. Hospital Niño Jesús. Madrid
Francesc Puigventos Latorre. H U Son Espases. Palma de Mallorca
Teresa Requena Caturla. Servicio Madrileño de Salud
Bernardo Santos Ramos. H U Virgen del Rocío. Sevilla
Jaime Torelló Iserte. Centro Andaluz de Farmacovigilancia. HU Virgen Rocío. Sevilla
Pere Ventayol Bosch. H U Son Espases. Palma de Mallorca
Montse Vilanova Boltó. Hospital Son Llätzer. Palma de Mallorca

PARTICIPANTES EN LA FASE II

Panel de expertos para valoración de escenarios Enero-Marzo 2012

Iñigo Aizpurúa. CEVIME. Osakidetza. Miembro del Comité Mixto. Euskadi
Emilio Alegre. Farmacia Hospitalaria (Evaluación de medicamentos). Andalucía
Eduardo Briones. MBE y evaluación de tecnologías sanitarias. Andalucía
Cecilia Calvo. Farmacia de Atención Primaria (Evaluación de medicamentos). Madrid
María Josep Carreras. Farmacia Hospitalaria (Farmacia Oncológica). Catalunya
Ana Clopés. Farmacia Hospitalaria (Farmacia Oncológica). Catalunya
Ana Lozano. Farmacia Hospitalaria (Evaluación de medicamentos). Asturias
Javier Mar. Evaluación económica tecnologías sanitarias. Euskadi
Ricard Meneu. Evaluación de Servicios Sanitarios. Valencia
Alfonso Muriel. MBE y Bioestadística. Madrid
Juan Oliva. Economía de la Salud. Castilla La Mancha
M^a José Otero. Farmacia Hospitalaria (Seguridad uso de medicamentos). Castilla León
Galo Sánchez. MBE. Evaluación de medicamentos. Extremadura
Javier Soto. Farmacoeconomía e Investigación de Resultados en Salud. Madrid
Jaime Torelló. Farmacología Clínica (Farmacovigilancia). Andalucía

MADRE 2012 EN LA PAGINA WEB DE GENESIS-SEFH

El programa MADRE se basa en el acceso a la información contenida en instrucciones mediante hipervínculos incorporados al texto. Los enlaces solo son funcionales de forma correcta en la versión completa de la página web de GÉNESIS

<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

Para abrir el archivo win-zip del programa MADRE

El archivo zip se descarga de la página web de GENESIS, y ha de guardarse en el PC (no vale abrirlo directamente ya que se pierden los hipervínculos). Una vez guardado en el PC ya se puede abrir o extraer los archivos con el win-zip o programa equivalente.

El programa MADRE 2012 está en word, si al intentar entrar en el hipervínculo no aparece el icono de la “mano”, se puede hacer aparecer pulsando sobre la tecla “Control” y con el cursor sobre el vínculo: Pulse CTRL. + Clic del ratón y se entra en el hipervínculo.

Los archivos de los hipervínculos son siempre buscados en la misma carpeta donde se encuentran el informe modelo base en blanco. Para trabajar conviene abrir dicho informe y “guardar como” dándole por ejemplo el nombre del medicamento que vamos a evaluar, y guardarlo en la misma carpeta. Así seguirán funcionando los vínculos.

Cómo citar este documento:

Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8.

Contenidos

En el presente documento:

Informe de evaluación base completo, pág 12

Informe de evaluación base completo con instrucciones de ayuda, pág 26

Fuentes de información y búsqueda bibliográfica de cada sección, pág 95

Anexos con información complementaria, pág 114

Como documentos de apoyo (en la web)*:

Guía ATE. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas equivalentes 2012.

Lista de comprobación de comparaciones indirectas del grupo GENESIS 2012

* Se incluirá inicialmente el borrador de estos documentos

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
Participantes y colaboradores	4
MADRE 2012 EN LA PAGINA WEB DE GENESIS-SEFH	6
Contenidos	7
Índice.....	8
Autores	10
Estructura y nivel de ayuda	11
Modelo de informe base versión completa.....	12
Modelo de informe base versión completa con instrucciones de ayuda.....	26
0.- ENCABEZAMIENTO.....	27
1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME	29
2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN	32
3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD	33
3.1 Área descriptiva del medicamento.....	33
3.2 Área descriptiva del problema de salud	34
3.2.a Descripción estructurada del problema de salud.....	35
3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias	35
3.3 Características comparadas con otras alternativas similares	35
4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.....	37
4.1 Mecanismo de acción.....	37
4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.	37
4.3 Posología, forma de preparación y administración.....	37
4.4 Utilización en poblaciones especiales.....	37
4.5 Farmacocinética.....	37
5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	38
5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada	38
5.1.b Variables utilizadas en los ensayos	39
5.2.a Resultados de los ensayos clínicos	41
TABLA 1.1.a Variables binarias.....	42
TABLA 1.1.b Variables binarias. Análisis de no inferioridad	43
TABLA 1.2 Variables continuas.....	44
TABLA 2 Variables “time to event”	44
TABLA 2.1 Variables “time to event”. HR y RRR instantáneo.....	45
TABLA 2.2.a Variables “time to event”. RAR y NNT a un tiempo determinado.	45
TABLA 2.2.b Variables “time to event”. Obtención de NNT/RAR a partir de HR.....	46
TABLA 2.3 Variables “time to event”. Media/na del tiempo de supervivencia.	49
5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados	53
A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:.....	53
B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital	56
C. Relevancia clínica de los resultados	56
C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.....	56
C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.....	58
C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE).....	59
5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas	62
5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones	62
5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas.....	62
5.3.b Comparaciones indirectas (CI)	64
5.3.b.1 Comparaciones indirectas publicadas.....	64

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia.....	70
5.4 Evaluación de fuentes secundarias	71
6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.	73
6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica.....	73
6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos	73
6.2 Ensayos Clínicos comparativos.....	75
6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad	75
6.4 Precauciones de empleo en casos especiales.....	76
7. AREA ECONÓMICA	77
7.1 Coste tratamiento. Coste incremental.....	77
EJEMPLO: Tabla con costes asociados sacados de los datos del ensayo clínico.....	78
7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados.....	78
7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios	83
7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital	87
7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.....	88
7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal	89
8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.	91
8.1 Descripción de la conveniencia	91
8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento.....	91
9. AREA DE CONCLUSIONES.	92
9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas	92
9.2 Decisión.....	93
9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)	94
9.4 Plan de seguimiento.....	95
ANEXO A Fuentes de información y búsqueda bibliográfica.....	96
ANEXO B Información complementaria.....	115
ANEXO B1. BASES PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA	117
ANEXO B2. VALIDEZ INTERNA DE UN ENSAYO CLÍNICO.....	119
ANEXO B3. COLABORACIÓN COCHRANE.....	123
ANEXO B4. LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA. CONCEPTO.....	125
ANEXO B5. COMPARACIONES INDIRECTAS.....	135

Programa “MADRE”

Autores

Versión nº 4.0 Octubre 2012:

Roberto Marín Gil.

H U Virgen del Rocío. Sevilla

Francesc Puigventós Latorre. (IP)

H U Son Espases. Palma de Mallorca

Mª Dolores Fraga Fuentes.

C H La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

Ana Ortega Eslava.

Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

Eduardo López Briz.

H U La Fe. Valencia.

Vicente Arocas Casañ.

H U Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Bernardo Santos Ramos.

H U Virgen del Rocío. Sevilla

Versión nº 3.0 Septiembre 2005:

Revisada por el Grupo de trabajo GENESIS de la SEFH:

Joan Altimiras. Corporació Sanitaria Parc Taulí. Sabadell

Ana Clopés. H Duran i Reynalds.ICO. Hospitalet. Barcelona

Esther Durán. H.General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

María José Martínez Bengoechea. H. de Galdakano

Juan Pablo Ordovás. H General Universitario de Alicante.

Ana Ortega. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona

Mª Ángeles Porta. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña

Francesc Puigventós. H. Universitario Son Dureta. Palma Mallorca.

Teresa Requena. H. Universitario La Paz Madrid

Bernardo Santos. H. Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Jaume Serna. H. Ramón y Cajal. Madrid.

Montse Vilanova. H. Son Llätzer. Palma Mallorca

Versiones preliminares 2003-2004:

Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Son Dureta: Francesc Puigventós Latorre, Pere Ventayol Bosch, Manel Pinteño Blanco, Francisco Campoamor Landín, Olga Delgado Sánchez, Joan Serra Devecchi.

Servicio de Farmacia de los Hospitales Universitarios Virgen del Rocío: Bernardo Santos Ramos, Francisco Javier Bautista Paloma.

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	11

Estructura y nivel de ayuda

Informe modelo base

Se dispone de un modelo o formulario base del informe de evaluación con diferentes secciones y sus espacios en blanco. En los espacios en blanco de cada sección se irá redactando la información pertinente para realizar la evaluación.

Desarrolla cada uno de los apartados e instrucciones, con acceso a enlaces a internet y algoritmos. La primera vez que emplee el programa MADRE, se recomienda utilizar esta versión. Está concebido para presentar los conceptos y bases de la evaluación con un carácter docente.

Para cada uno de las secciones se dispone de instrucciones e información de ayuda. A la misma se accede por un hipervínculo del programa *Word*.

El formato del texto de ayuda se ha diseñado para facilitar su “copiado y pegado” a los espacios en blanco del informe base. Para ello se emplea el programa *Word* letra tipo **arial tamaño 10 color negro** para el texto y **arial tamaño 8 color negro** para las tablas.

Los textos de las instrucciones de ayuda a la redacción son de **color azul** y deben ser borrados cuando se trasladen los bloques de texto y tablas al informe.

También se puede acceder mediante vínculos a algoritmos, fórmulas para cálculo, enlaces a fuentes externas de internet, etc.

Modelo de informe base versión completa

NOMBRE DEL FÁRMACO e indicación clínica

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital
XXXXXXXXXX)
Fecha xx/xx/xx

ÍNDICE:

Glosario:

Citar este informe como:

[Pulse aquí para instrucciones](#)

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco:

Indicación clínica solicitada:

Autores / Revisores:

Tipo de informe:

Declaración de conflicto de Intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud:

Servicio:

Justificación de la solicitud:

Posicionamiento terapéutico sugerido:

Fecha recepción de la solicitud:

Petición a título:

[Pulse aquí para instrucciones](#)

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico:

Nombre comercial:

Laboratorio:

Grupo terapéutico. Denominación:

Código ATC:

Vía de administración:

Tipo de dispensación:

Información de registro:

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2)	Coste por unidad PVL + IVA (2)

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

(2) Indicar el precio financiado para el SNS

[Pulse aquí para instrucciones](#)**3.2 Área descriptiva del problema de salud****3.2.a Descripción estructurada del problema de salud**

Descripción de la búsqueda bibliográfica: criterios y resultados de la misma. Puede abordarse la estrategia de búsqueda de las distintas secciones del informe, y describirla en un anexo.

Descripción del problema de salud	
Definición	
Principales manifestaciones clínicas	
Incidencia y prevalencia	
Evolución / Pronóstico	
Grados de gravedad / Estadiaje	
Carga de la enfermedad*	

* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

[Pulse aquí para instrucciones](#)**3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias**

Resumen estructurado y con algoritmos que incluya:

- Resumen del tratamiento actual según GPC y textos de referencia
- Finalidad del tratamiento: ¿preventivo/curativo/paliativo?
- Efectividad del tratamiento actual

[Pulse aquí para instrucciones](#)**3.3 Características comparadas con otras alternativas similares**

Alternativas disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares			
Nombre	XXXX	XXXXX	XXXXX
Presentación			
Posología			
Indicación aprobada en FT			
Efectos adversos			
Utilización de recursos			
Conveniencia			
Otras características diferenciales			

[Pulse aquí para instrucciones](#)**4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.**

4.1 Mecanismo de acción.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMPS:	[Fecha de aprobación]
EMA:	[Fecha de aprobación]
FDA:	[Fecha de aprobación]

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría:
Mayores de 65 años:
Insuficiencia renal:
Insuficiencia hepática:

4.5 Farmacocinética.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Descripción de la búsqueda bibliográfica: criterios y resultados de la misma.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Cuadro informativo de definición de las variables usadas en el ensayo clínico

Relación entre medidas intermedias y medidas finales aportadas: clasificar relación entre **variable subrogada** y final.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

El objetivo de este apartado es presentar los resultados de los ensayos de forma comprensible y resumida, para que el lector vaya avanzando en el análisis. Se expondrá sólo la información necesaria, con la posibilidad de ampliar esta información en **anexos** al final del informe. Se establecen dos estrategias para la presentación de resultados:

A-Medicamentos de registro reciente y pocos ensayos pivotaes. En general, seguir el modelo de presentación de datos de la tabla 1, utilizando una tabla para cada ensayo. Siempre que sea posible los resultados se expresarán utilizando medidas finales; si son dicotómicas utilizaremos RAR y NNT con sus IC95%, pero el modelo general debe adaptarse al tipo de variable (ver instrucciones). Los resultados secundarios y de subgrupos se presentan sólo si son de interés para la evaluación. Los datos completos podrán presentarse en **un anexo** al final del informe

B-Medicamentos de registro antiguo y muchos ensayos disponibles. Resumir información de todos ellos en una sola tabla

[Pulse aquí para instrucciones](#)

Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:

Referencia:

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:
 -Nº de pacientes:
 -Diseño: Fase del ensayo, aleatorización, ciego o abierto, etc:
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
 -Criterios de inclusión:
 -Criterios de exclusión:
 -Pérdidas:
 -Tipo de análisis:
 - Cálculo de tamaño muestral:

Resultados

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)			
Resultado principal -Breve descripción variable			Presentación de resultados según tipo de variable, ver instrucciones de ayuda		
Resultados secundarios de interés -Breve descripción variable					
Resultados por subgrupos -Breve descripción variable					

-Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe. [Pulse aquí](#) ; SIGN: [Pulse aquí](#).
 -Calculadora para variables continuas: R.Saracho. [Pulse aquí](#)
 -Otras calculadoras/programas en página GENESIS:
<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

En este apartado del informe se presentarán de forma resumida los aspectos críticos de mayor relevancia, de cada uno de los tres puntos: validez interna, aplicabilidad y relevancia clínica.

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Evaluación del riesgo de sesgos de la Colaboración Cochrane. Se aplica el cuestionario y la escala de valoración descritos en las instrucciones y se presentan en forma de anexo, al final del informe de evaluación.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Se aplica el cuestionario y la escala de valoración descritos en las instrucciones.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.

Valorar la **magnitud del efecto**, si hay evidencias de superioridad y si ésta es de relevancia clínica.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Valorar si hay evidencias de **equivalencia terapéutica**, de acuerdo con los estudios publicados

[Pulse aquí para instrucciones](#)

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Valorar si son **Alternativas Terapéuticas Equivalentes (ATE)**, de acuerdo con la evaluación propia o con estudios de ATE publicados

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

En este apartado del informe se presentarán de forma resumida los aspectos críticos que deben tenerse en cuenta para valorar la utilidad de un test de cribado (pruebas farmacogenéticas, biomarcadores...).

- Validez analítica de la prueba (precisión diagnóstica)
- Validez clínica de la prueba
- Utilidad clínica en la práctica habitual

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

Para los medicamentos registrados desde hace años, las revisiones sistemáticas y metaanálisis serán la base de la evaluación.

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Descripción de la búsqueda bibliográfica: criterios y resultados de la misma.

Si se dispone de metaanálisis, la forma de presentar los resultados en el informe de evaluación será similar a la de un ensayo individual. Para interpretarlos es importante considerar la heterogeneidad y la consistencia de los resultados.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha xx/xx/xx se realizó búsqueda bibliográfica en Medline. Se dispone de xx ensayos comparaciones indirectas publicados y de xx network metanálisis o MTC.

En general, seguir el modelo de presentación de datos de la tabla siguiente (ver ejemplos de tablas resueltas en **instrucciones**):

Tabla 5.3.b.1 RESULTADOS DE LAS COMPARACIONES INDIRECTAS PUBLICADAS				
Variable principal estudiada	Intervención A / control	Intervención B/ control	RR/OR/HR/DM/RAR (IC 95%)	P (peso si metaanálisis)
RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN DIRECTA (en caso de que existan comparaciones directas)				
Variable principal estudiada	Intervención A/ control	Intervención B/ control	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA				
Se interpretan correctamente SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>				
Cómo se interpretaron:				
Se discutió la heterogeneidad SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>				
Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>				
Otros comentarios:				
Está justificada la comparación indirecta: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>				

Realizada por: Laboratorio fabricante	<input type="checkbox"/> Patrocinada por laboratorio	<input type="checkbox"/> Organismo independiente	<input type="checkbox"/>
Nombre:			

Se dispone de una tabla (5.3.b.1.1) a incluir aquí cuyo propósito es facilitar la extracción de la información necesaria para valorar la similitud de las características de los EECC que se comparan, aspecto básico para la valoración de una CI publicada.

Para la interpretación de los resultados deberá evaluarse la validez y aplicabilidad de la CI. Se dispone de listas de comprobación (ver instrucciones) que se incluirán en el anexo al final del informe (tabla de validez interna de la CI y tabla de aplicabilidad de la CI).

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Se recomienda emplear el método Bucher de CI ajustadas, En general, seguir el modelo de presentación de resultados de la tabla siguiente:

Tabla COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Eventos tto / N° de pacientes (n1/N)	Eventos control / N° de pacientes (n2/N)	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
REFERENCIA 1. Variable estudiada Med 1 vs Comp				
REFERENCIA 2. Variable estudiada Med 2 vs Comp				
Comparación indirecta ajustada				
	RR/OR/DM/DR/HR (IC 95%)			p
Variable estudiada Med 1 vs Med 2				
-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. Requiere descargarla Pulse aquí				
-Calculadora de Joaquín Primo Pulse aquí .				

Valorar adecuadamente la validez interna y la aplicabilidad de los resultados. Ver listas de comprobación del apartado anterior.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional
Otros países

5.4.3 Opiniones de expertos

5.4.4 Otras fuentes.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Descripción de la búsqueda bibliográfica: estrategia y resultados de la misma.

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son xxxx . y los más graves xxxxx.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco xxxx en xxx pacientes para la indicación xxxx al menos expuestos durante x meses (o año) en estudios controlados. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: xxxxx

Referencia:					
Breve descripción del ensayo y diseño					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)
-Calculadoras/programas en web GENESIS: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Mismo esquema que punto 5.2.

El objetivo de seguridad xxxxx es un objetivo definido en la metodología del ensayo. Los resultados globales y por subgrupos se exponen en la tabla, en los que cabe destacar xxxxx

Referencia:					
Breve descripción del ensayo y diseño					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Resultado principal de seguridad -Breve descripción variable	% (N)	% (N)	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
Resultados de seguridad por subgrupos					
-En subgrupo 1	%(n1)	%(n1)	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-En subgrupo 2	%(n2)	%(n2)	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-En subgrupo 3	%(n3)	%(n3)	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
etc					

(*) IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05 (**).n1, n2,n3 tamaño de cada subgrupo
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

- Evaluaciones previas por organismos independientes
 - A nivel nacional
 - Otros países
- Opiniones de expertos

-Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia

[Pulse aquí para instrucciones](#)

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos, insuficiencia renal, etc.

Contraindicaciones

Interacciones

Monitorización de efectos adversos: pruebas a realizar, frecuencia de revisión, etc.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7. AREA ECONÓMICA

7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Medicamento A Presentación	Medicamento B Presentación	Medicamento C Presentación
Precio unitario (PVL+IVA) *			
Posología			
Coste día			
Coste tratamiento completo o tratamiento/año			
Costes directos asociados **			
Coste global *** o coste global tratamiento/año			
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia			

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc.

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Como alternativas en columnas se pueden incluir opciones no medicamentosas cuando son relevantes. En caso necesario se pueden añadir más filas, por ejemplo, añadir una fila del coste por unidad de tiempo relevante, ej. el coste/ciclo en tratamientos de quimioterapia en oncología. Esta fila se recomienda añadirla entre el coste por día y el coste del tratamiento completo.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone de xx estudios farmacoeconómicos publicados de los cuales xx comparan el fármaco evaluado con placebo y xx con el fármaco xx. De estos xx son estudios de coste-utilidad (ref ...) y xx estudios de otro tipo, especificar (ref ...)

Utilizar una tabla para cada estudio

Referencia

- Tipo de estudio:
- Fuente de datos: ensayo clínico, estudio observacional, modelo de Markov...
- Perspectiva:
- Población del escenario base (datos clínicos del ensayo X):
- Variables principales de resultado:
- Horizonte temporal:
- Costes incluidos en el estudio:
- Cálculo de costes (GRDs, e-Salud,...):
- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud.:
- Valores de utilidad considerados:
- Análisis de sensibilidad:
- Conflicto de interés:

COSTES (1)	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos (2)
Coste del fármaco (3)	xx €	xx €	Coste incremental del fármaco xx €
Coste total del paciente (4)	xx €	xx €	Coste incremental por paciente xx €
EFFECTOS (1)	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos (2)
AVGs ganados	xx AVGs	xx AVGs	Incremento AVGs por paciente xx AVGs
AVACs ganados	xx AVACs	xx AVACs	Incremento AVACs por paciente xx AVACs
Utilidad calculada (5)	xx	xx	--
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL(1)			CEI
Caso base			€/AVG ó €/AVAC
Otros escenarios de interés			€/AVG ó €/AVAC

- (1) Presentar los datos expuestos en la publicación. Si en las publicaciones se dispone de otro tipo de resultados o evaluaciones, la tabla se adaptará a los mismos.
(2) Diferencia entre fármaco A y fármaco B
(3) Coste del tratamiento con el fármaco de estudio y con el fármaco de referencia presentados en el estudio
(4) Coste global de los recursos de cada opción presentado en el estudio
(5) Relación AVACs/AVGs

Otros estudios publicados: Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados.

Realizar breve resumen narrativo del resultado del caso base y presentar los principales resultados derivados de los análisis de sensibilidad.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
Variables continuas							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Referencia x	Principal		Ef A unidades	Ef B unidades	Ef A – Ef B = D (D inf-D sup)	A-B	(A-B) / D (A-B) / D inf (A-B) / D sup
	Subgrupo 1						
	Subgrupo 2						
Referencia y	Principal						
	Subgrupo 1						
	Subgrupo 2						

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Interpretación: Según los datos del estudio xx y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado (etc.) el coste adicional estimado es de xx €, aunque también es compatible con un CEI entre xx € y xx €.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia x	Principal	xxxx	xxxx	N (Ninf-Nsup)	(A-B)	(A-B) x N (A-B) x N inf (A-B) x N sup
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					

Referencia y	Principal					
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					
Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1						

Interpretación: Según los datos del estudio xx y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se cure, viva, (etc) el coste adicional estimado es de xx €, aunque también es compatible con un CEI entre xx € y xx€.

Análisis de sensibilidad en el que se comprueba el impacto sobre el CEI de las variables sobre las que existe incertidumbre en el cálculo inicial

Coste Eficacia Incremental (CEI) Análisis de sensibilidad			
Variable	Rango de variación	CEI máximo	CEI mínimo
IC95% del resultado			
Coste del fármaco			
Duración de tratamiento			
Media/na de ciclos (onc)			
Costes de monitorización			

En este apartado se pueden eliminar filas de la tabla si no son relevantes e introducir tantos factores como se considere oportuno, sobre todo aquellos en los que exista una mayor incertidumbre (ver instrucciones).

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

En caso de variables continuas:

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	D unidades	A x B	A x D
Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, la diferencia de eficacia y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.				

[Pulse aquí para instrucciones](#)

En caso de variables binarias:

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	C	A x B	A/C
Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, el NNT y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.				

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de xx pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de xxxx euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de xx (definir variable evaluada en el ensayo pivotal)

Coste anual adicional para el hospital:

Impacto estimado sobre el presupuesto de los servicios. Servicio de xxxx: Impacto global y sobre % del presupuesto: xxxx

Calcular el impacto presupuestario con diferentes escenarios para distintos posicionamientos.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Sólo cumplimentar en informes de referencia de GENESIS

[Pulse aquí para instrucciones](#)

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

Desarrollar especialmente este apartado en caso de que la eficacia, seguridad y/o eficiencia sean comparables, si existen pruebas de diferencias entre eficacia y efectividad, o existen aspectos de conveniencia claramente diferenciales entre el medicamento evaluado y sus alternativas.

8.1 Descripción de la conveniencia

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

[Pulse aquí para instrucciones](#)

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

- Beneficio clínico comparado: eficacia/efectividad, seguridad/tolerabilidad, inconvenientes del tratamiento actual y necesidades no cubiertas.
- Subgrupos de pacientes con beneficios/riesgos diferenciales frente a la media
- En caso de beneficios y riesgos cuantificables se recomienda calcular el LHH = $(1/NNT)/(1/NNH)$
- Otra posibilidad es calcular beneficios y riesgos por 1000 pacientes tratados.

B) Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario

[Pulse aquí para instrucciones](#)

9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: Ver GUIA GINF
Identificar si la propuesta incluye la retirada de la GFT de otros fármacos

[Pulse aquí para instrucciones](#)

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

[Pulse aquí para instrucciones](#)

9.4 Plan de seguimiento

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación.

[Pulse aquí para instrucciones](#)

10. BIBLIOGRAFÍA

Incluir las referencias utilizadas en el informe de evaluación, según su orden de aparición en el texto y siguiendo las normas Vancouver

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:**

– **Institución en la que trabaja:**

– **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.
(contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

- 1-Autor/a
- 2-Tutor/a
- 3-Revisor/a externo/a

Tras haber leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

 SI

 NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

 SI

 NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			
Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA

Modelo de informe base versión completa con instrucciones de ayuda

0.- ENCABEZAMIENTO

**NOMBRE DEL FÁRMACO
e indicación clínica**
(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital
XXXXXXXXXX)
Fecha xx/xx/xx

ÍNDICE:**Glosario:****Citar este informe como:****Instrucciones:**

Para la redacción de un informe de evaluación en un **hospital**: sustituya el título por el nombre genérico del fármaco que se va a evaluar y la indicación clínica abreviada. Incluya el nombre de su hospital, la fecha de redacción, y en su caso la palabra "borrador". Se sugiere que el encabezamiento del informe se personalice con el anagrama del hospital o cualquier elemento que ayude a identificar el informe como propio de un centro.

Para su aplicación como informe de referencia elaborado por **GENESIS**: en el encabezamiento se hará constar que es un informe elaborado por GENESIS según el método y procedimientos de evaluación compartida establecidos por este grupo de trabajo de la SEFH.

Cómo citar informe de evaluación:**INFORMES DE HOSPITALES**

Autores separados por punto y coma [Apellido, Nombre (Inicial); Apellido]. *Nombre del medicamento(s): Indicación*. Informe para la Comisión de Farmacia del Hospital XXXX. Fecha del Informe. [Citado: fecha].

Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.0¹

¹ Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos-Ramos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de Medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Dic 2012 [en línea] Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	28

INFORMES COMPARTIDOS:

Autores separados por punto y coma [Apellido, Nombre (Inicial); Apellido]. *Nombre del medicamento(s): Indicación [en línea]*. Fecha del informe. Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). MADRID: SEFH (ed.), [año]. ISBN. [Fecha de la consulta].

Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/InformesHosp_abc.htm

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el Programa MADRE 4.0¹

¹ Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos-Ramos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de Medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Dic 2012 [en línea] Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	29

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Nombre genérico y sinónimos si los hubiere.

Indicación clínica solicitada: Abreviatura de la indicación clínica estudiada.

Autores / Revisores: Nombre y servicio clínico de autores/revisores del informe. Si es un informe actualizado o adaptado, hacer constar la referencia del informe original que se ha actualizado (autores, título, hospital, fecha).

Tipo de informe: Base, original, actualizado, adaptado, borrador público o definitivo.

Declaración de conflicto de intereses de los autores: Los autores del informe realizarán una declaración de conflicto de intereses, que se adjuntará como anexo al final del informe.

Instrucciones apartado 1:

Tipo de informe de evaluación:

Informes redactados por los hospitales:

O: ORIGINAL. Elaborado sin utilizar como fuente principal otros informes publicados en la web de GENESIS.

A: ACTUALIZADO. Actualización de un informe antiguo publicado en la web de GENESIS, con inclusión de nueva información relevante.

P: ADAPTADO. Elaborado utilizando o refundiendo con mínimas modificaciones otro/s informe/s publicados en la web de GENESIS, sin añadir nueva información.

Informes redactados de forma colaborativa por el grupo GENESIS:

B: BASE. Documento con "información básica" de algunos medicamentos. Es un informe de evaluación con el formato del programa MADRE, con la información de varios de sus apartados ya cumplimentada, realizado por el propio grupo y sin vinculación a ningún hospital.

BORRADOR PÚBLICO: Informes preliminares elaborados a propuesta del grupo GENESIS y redactados según el procedimiento compartido, disponibles de forma pública y con un plazo para alegaciones. La condición de borrador público se mantiene mientras no se contesten las alegaciones.

DEFINITIVO: Informe elaborado a propuesta del grupo GENESIS y redactado según el procedimiento compartido, que ha pasado el periodo de exposición pública. (Se trata del Borrador público con las alegaciones presentadas evaluadas y ya ratificado tras el estudio de las mismas.)

"Declaración de conflicto de intereses":

Un conflicto de intereses se produce en aquellas circunstancias en que el juicio profesional sobre un interés primario, como la seguridad de los pacientes o la validez de la investigación, puede estar influenciado en exceso por otro interés secundario, sea éste un beneficio financiero, de prestigio o de promoción personal/profesional.

En las relaciones de los profesionales con la industria de la salud se pueden considerar **seis tipos** de interacciones financieras:

- Recibir apoyo para acudir a reuniones y congresos (inscripciones, becas de viaje, etc.).
- Cobrar honorarios como ponente en una reunión organizada por la industria.
- Recibir financiación de programas educativos o actividades de formación.
- Recibir apoyo y financiación para una investigación.
- Estar empleado como consultor para una compañía farmacéutica.
- Ser accionista o tener intereses económicos en una compañía farmacéutica.

A su vez, los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales.

El potencial conflicto de intereses existe con independencia de que el profesional considere que dichas relaciones tengan o no influencia sobre su criterio científico.

Se declararán los conflictos de intereses actuales y los de los tres últimos años. Según se trate de un informe de hospital o un informe compartido, se hará constar al final del informe como anexo uno de los tipos de declaración de conflicto de intereses.

Declaración de conflicto de intereses GUIASALUD

Formulario de declaración de conflictos de intereses

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

– **Nombre y apellidos:**

– **Institución en la que trabaja:**

– **Institución que le vincula al informe.** Ej: sociedades científicas, grupo de trabajo, etc.
(contestar sólo si es diferente a la anterior):

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a

2-Tutor/a

3-Revisor/a externo/a

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

A- Intereses personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento...)			
Honorarios como ponente (conferencias, cursos...)			
Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones...)			
Financiación por participar en una investigación			
Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías			
Accionista o con intereses comerciales en una compañía			
Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada...), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe			
Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía			

B- Intereses no personales (En caso afirmativo especificar):

SI

NO

	Actividad	Institución	Fecha
Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio			
Dotación significativa de material a la unidad o servicio			

Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio			
Ayuda económica para la financiación de una investigación			
Financiación de programas educativos o cursos para la unidad			

C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)

FECHA

FIRMA

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud:

Servicio:

Justificación de la solicitud:

Posicionamiento terapéutico sugerido:

Fecha recepción de la solicitud:

Petición a título:

Instrucciones apartado 2:

Si hay más de una solicitud por medicamento e indicación clínica, se hará constar cada uno de los solicitantes, servicios y fechas.

Justificación de la solicitud:

Principales motivos según el criterio del solicitante para realizar la petición de inclusión del nuevo fármaco.

Posicionamiento terapéutico sugerido:

Indicar el protocolo o posicionamiento terapéutico sugerido por el solicitante que ha cursado la petición de inclusión del fármaco (consultar el impreso de solicitud).

Petición a título:

Señalar lo que conste en la solicitud modelo GINF:

-A título individual.

-Ha sido consensuada en el seno de su servicio con otros compañeros.

-Ha sido consensuada y además, tiene el visto bueno del Jefe de Servicio.

En general se hará constar en este apartado los datos de la solicitud de inclusión del fármaco (ej: guía GINF), especialmente en cuanto a la justificación de por qué se solicita su incorporación.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD

3.1 Área descriptiva del medicamento

Nombre genérico:

Nombre comercial:

Laboratorio:

Grupo terapéutico. Denominación:

Código ATC:

Vía de administración:

Tipo de dispensación: DH (Diagnostico hospitalario), H (Hospitalario), Receta médica aportación reducida, etc.

Información de registro: (Nota 1)

Presentaciones y precio (Nota 2)				
Forma farmacéutica y dosis	Nº de unidades por envase	Código	Coste por unidad PVP + IVA (1) (2) (ver nota 3)	Coste por unidad PVL + IVA (2) (ver nota 4)

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

(2) Indicar el precio financiado para el SNS

Instrucciones apartado 3.1:

Nota 1:

Incluir información sobre el estado de tramitación del fármaco en las agencias reguladoras EMA (AEMPS) y FDA: autorizado, en revisión, rechazado...

Indicar si ha sido considerado para revisión acelerada o si cuenta con aprobación como medicamento huérfano.

Procedimientos de registro de un nuevo medicamento en Europa: Centralizado, Reconocimiento mutuo o Nacional.

-Vía de registro centralizado EMA, ver página internet de EMA. Los medicamentos con registro centralizado se encuentran en la página de la EMA <http://www.ema.europa.eu/>. Si el medicamento no está en la página de la EMA implica que el procedimiento no es centralizado; si es así, hay que intentar dilucidar si es por reconocimiento mutuo o nacional. Se considera que el procedimiento de registro centralizado es más riguroso y transparente. Al menos tenemos el informe EPAR, base de la evaluación. Desde CIMA de la AEMPS (<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do>) si el medicamento es por vía de centralizado dirige a la EMA

-Vía de registro reconocimiento mutuo: Consultar la monografía del producto, la información facilitada por el laboratorio y las fuentes secundarias (Ejemplo: Rev Prescrire, etc). Buscar en: *Heads of Medicines Agencies* <http://mri.medagencies.org/Human/>

-Vía de registro nacional. La vía de registro nacional de origen es excepcional para medicamentos de interés en el hospital. Consultar monografía del producto e información facilitada por el laboratorio.

Nota 2:

Los datos de este apartado (presentación, precio, grupo terapéutico,...) se pueden obtener en:

-la base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.

-BBDD del medicamento

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	34

-En PortalFarma en internet. <https://botplusweb.portalfarma.com/>

-la monografía del producto y de los datos facilitados por el laboratorio

-la ficha técnica del medicamento, disponible en:

-Ministerio <http://www.aemps.gob.es/cima> buscar por principio activo y luego por nombre comercial).

-EMA: <http://www.ema.europa.eu/> (*Find Medicine...Human medicines* apartado "Product information" en español)

Nota 3:

Si el medicamento es de uso hospitalario y no tiene impacto en atención primaria, esta casilla puede eliminarse.

El precio del medicamento es por unidad: PVP + IVA. Se describe si está disponible en envase clínico y en envase normal.

Nota 4:

-En general, para la comparación de precios de coste, se toma el PVL+IVA. (El PVP+IVA, puede ser de interés para cálculos del impacto económico de medicamentos en atención primaria o en hospitales que facturen la medicación)

La información sobre el PVL + IVA (4%) de un medicamento no suele estar disponible con facilidad. Los márgenes comerciales y de distribución dependen del tipo de medicamento, del precio del mismo y otros factores, y la normativa ha sufrido continuos cambios.

Debido a estos cambios, **se recomienda consultar el PVL contactando directamente con el servicio regional de salud o con el laboratorio.**

El PVL+IVA se suele emplear en el análisis basal de los estudios económicos. Los precios reales de posibles ofertas y descuentos se describen más adelante, en el apartado de análisis económico, punto 7.

Tener en cuenta si existen presentaciones en envase clínico y en envase normal

También se puede consultar la base de datos del "nomenclator digitalis" :
<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/nomenclatorDI.htm>

3.2 Área descriptiva del problema de salud

Ver en **ANEXO A** estrategias y procedimiento para realizar la búsqueda bibliográfica estructurada. Se aconseja abordar desde el principio la búsqueda de información de todas las secciones del informe, ya que así se dispone de una visión de conjunto de lo que existe publicado sobre el tema.

Instrucciones apartado 3.2:

**BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN PARA LAS DISTINTAS SECCIONES DEL INFORME:
Apartados 3, 4, 5, 6, 7 y 8.**

Una forma simple de abordar la búsqueda es mediante el **esquema PICO**, que considera desde el tipo de paciente hasta el diseño de los estudios. (Ver ejemplo)

Ejemplo de descripción con esquema PICO:

PACIENTES/PROBLEMA	Pacientes con hepatitis C crónica
INTERVENCION	PR (Peg-Interferón más ribavirina) más inhibidores de la proteasa
COMPARADOR	PR solo
RESULTADOS	Variables: beneficio clínico, mortalidad, morbilidad, etc
DISEÑO DE LOS ESTUDIOS	<p>-Tratamiento de la enfermedad: Revisiones, GPC (Sociedades Internacionales y Nacionales), Guías terapéuticas</p> <p>-Eficacia: Ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, comparaciones indirectas.</p> <p>-Efectividad: Estudios observacionales.</p> <p>-Fuentes secundarias: GPC, Agencias de Evaluación de Tecnologías, etc.</p> <p>-Seguridad: Ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, comparaciones indirectas, estudios observacionales y notificaciones voluntarias</p> <p>-Evaluación económica: Análisis de minimización de costes, análisis de coste-efectividad, análisis de coste-utilidad o análisis de coste beneficio.</p>
Evidencia emergente	Resúmenes de congresos
Ensayos en marcha	Registros interesantes sobre todos para medicamentos de reciente comercialización y para indicaciones fuera de ficha técnica.

3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

Presentar una breve descripción en que consten los apartados de la siguiente tabla:

Descripción del problema de salud	
Definición	
Principales manifestaciones clínicas	
Incidencia y prevalencia de la enfermedad	
Evolución / Pronóstico	
Grados de gravedad / Estadiaje	
Carga de la enfermedad*	

* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

Ver en **ANEXO A-1 "Búsqueda de datos estadísticos sobre salud"**

3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias

- Resumen del tratamiento actual según GPC y textos de referencia: Realizar un resumen estructurado y con algoritmos en los que consten las diferentes opciones de tratamiento, siempre que sea posible. Ver en **ANEXO A-2 "Búsqueda de Guías de Práctica clínica"**

En caso de informes de hospital, considerar el tratamiento actual de la patología a nivel local.

- Finalidad del tratamiento: Hacer constar cuál es la finalidad del mismo: ¿preventivo / curativo / paliativo?

- Efectividad del tratamiento actual: Breve exposición narrativa

3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Disponibles en el Hospital para la misma indicación.

Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Nombre	XXXX	XXXXX	XXXXX
Presentación			
Posología			
Indicación aprobada en ficha técnica			
Efectos adversos			
Utilización de recursos			
Conveniencia			
Otras características diferenciales			

Tratamiento estándar actual y modificación del mismo con el nuevo medicamento, según tabla:

Datos básicos de los productos o procedimientos similares con los que se puede comparar para la indicación. Exponer los principales puntos en que se diferencian y que pueden ser relevantes **a priori**, como facilidad de administración, utilización de recursos diagnósticos, tiempo de preparación, etc.

Incluir también otras opciones terapéuticas no medicamentosas (intervención quirúrgica, radioterapia, el mejor de los soportes, etc) como alternativas en la misma indicación, y sus características comparadas con el fármaco evaluado.

Este apartado facilita al lector del informe un posicionamiento inicial del fármaco. El contenido de la tabla debe revisarse y terminar después de acabar de redactar el informe y sus conclusiones.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Grupo farmacológico en que se incluye desde el punto de vista de su mecanismo de acción. Descripción breve, en dos o tres líneas como máximo. En caso de antibióticos, describir aquí espectro antimicrobiano. Ver ficha técnica, según enlaces de acceso punto 4.2.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

Especificar la indicación evaluada en el informe

AEMPS:	[Fecha de aprobación]
EMA:	[Fecha de aprobación]
FDA:	[Fecha de aprobación]

Ver ficha técnica. Acceder a página de la Agencia Española del Medicamento o a la página de la EMA:

Ministerio <http://www.aemps.gob.es/cima>

EMA: <http://www.ema.europa.eu/ema>

FDA: <http://www.fda.gov/>

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Dosis usual y duración de tratamiento para la indicación estudiada. Ver ficha técnica, según enlaces de acceso punto 4.2

4.4 Utilización en poblaciones especiales.

Pediatría:

Mayores de 65 años:

Insuficiencia renal:

Insuficiencia hepática:

Indicar si existe alguna limitación de utilización en estas poblaciones, y en caso afirmativo indicar actitud a seguir (no utilizar, modificar pauta posológica, precauciones...)

4.5 Farmacocinética.

Muy breve descripción. Ampliar sólo si constituye un elemento diferencial y decisivo.

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	38

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Descripción de la búsqueda bibliográfica: criterios y resultados de la misma. Las referencias bibliográficas se describen abreviadas en el texto: Primer autor, revista y año.

Instrucciones apartado 5.1.a

Nota para usuarios no expertos: Ver el **ANEXO D-1: “Bases para la evaluación de la eficacia”**.

Se contemplan dos tipos de estrategias:

A) MEDICAMENTOS DE APROBACIÓN RECIENTE (1-2 AÑOS) POR LA EMA y/o la FDA.

Este tipo de medicamentos suelen tener unos pocos ensayos pivotaes (máximo 2 ó 3) para una indicación determinada. Estos ensayos están descritos y evaluados en los informes publicados por las agencias (EMA. FDA). Es habitual que los ensayos hayan sido publicados también en revistas biomédicas, pero en ocasiones no lo están en el momento de redactar el informe.

Texto recomendado para incluir en el informe:

Se dispone (o “no se dispone”) del informe EPAR de la EMA (año publicación) y del informe CDER de la FDA (año publicación). En los mismos se describen xx ensayos pivotaes fase III (o fase II).

En fecha xx/xx/xx se realizó búsqueda bibliográfica en Medline y xxxx (ej; la base de datos IOWA, Ovid, Embase.com, etc). Se dispone de xx ensayos clínicos pivotaes publicados y de xx ensayos de interés.

Se realizó búsqueda de comunicaciones a congresos de la especialidad de xxxxx en el último año y se localizaron xx ensayos.

De los ensayos encontrados, xx comparan el fármaco evaluado con placebo y xx con el fármaco xx.

El nº ensayos clínicos considerados para realizar la evaluación es xx.

El resto de ensayos no se han tenido en cuenta para realizar la evaluación por el motivo siguiente xxxxx.

Ver en **ANEXO A-3** “Búsqueda de ensayos de agencias”, “Búsqueda de referencias de ensayos clínicos” y **ANEXO A-5** “Búsqueda de estudios no publicados”

La base de la evaluación serán **los informes de las Agencias y los datos de los ensayos se extraerán de los mismos**, Para complementar la información anterior, se realizará búsqueda bibliográfica para localizar:

- Los **ensayos pivotaes** que han sido publicados.
- Los **ensayos publicados posteriores al registro**, cuyos datos pueden complementar la información base.

Las **comunicaciones a congresos** aportan una información de calidad muy limitada, ya que carecen del control de publicación que existe en las revistas biomédicas o en los informes de las agencias reguladoras.

Como norma general se recomienda no tenerlas en cuenta. Sin embargo, dado que las evaluaciones GENESIS se realizan en muchas ocasiones en el momento de la comercialización del fármaco o en el momento previo a la misma, el número de estudios publicados suele ser escaso. Las comunicaciones a congresos **pueden ofrecer avances** de los resultados útiles para el proceso de evaluación, sin perder de vista que cuando se incluyan en el informe debemos ser

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	39

muy cautos en la valoración de los resultados. Las comunicaciones a congresos son en ocasiones una potente fuente de material promocional de la compañía farmacéutica.

En resumen, puede estar justificado incluir las comunicaciones a congresos de forma limitada en los casos siguientes:

- Comunicaciones sobre experiencia del fármaco en **indicaciones fuera de ficha técnica** en las que no se dispone de ensayo clínico pivotal, ni ensayo publicado (ej. indicaciones en pediatría, grupos especiales)
- Comunicaciones que son **avances de análisis de subgrupos** de los ensayos clínicos pivotaes y que aporten información relevante para posicionar el fármaco.
- Comunicaciones sobre nuevos ensayos o **datos de seguimiento a largo plazo** de ensayos ya conocidos.

Ver en **ANEXO A-5** la sección “*búsqueda de estudios no publicados*”

B) MEDICAMENTOS REGISTRADOS DESDE HACE AÑOS

Suelen tener muchos ensayos publicados, además de revisiones y metaanálisis. En ocasiones son medicamentos que han sido aprobados por reconocimiento mutuo y no disponemos de los informes de las agencias EMA, FDA.

La base de la evaluación serán las **revisiones y metaanálisis de calidad publicados**.

Se podrá valorar con detalle algún ensayo clínico individual que pueda aportar datos de valor para la evaluación y posicionamiento terapéutico, sobre todo los publicados después de la última revisión sistemática de calidad.

Texto recomendado para incluir en el informe:

No se dispone (o se dispone) del informe EPAR de la EMA ni del informe CDER de la FDA. En fecha xx/xx/xx se realizó búsqueda bibliográfica en Medline y xxxx (ej; la base de datos IOWA, Ovid, etc). Se dispone de xx ensayos clínicos publicados y de xx revisiones sistemáticas y xx metaanálisis.

De los metaanálisis encontrados, xx comparan el fármaco evaluado con placebo y xx con el fármaco xx. De los ensayos clínicos adicionales estudiados xx comparan el fármaco evaluado con placebo y xx con el fármaco xx

El nº de estudios considerados para realizar la evaluación son: revisiones sistemáticas xx y metaanálisis xx y ensayos clínicos xx. El resto de estudios no se han tenido en cuenta para realizar la evaluación por el motivo siguiente xxxxx.

Ver en **ANEXO A-4** “*Búsqueda de referencias de revisiones y metaanálisis*”

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Cuadro informativo de definición de las variables usadas en el ensayo clínico. Relación entre medidas intermedias y medidas finales aportadas: Clasificar relación entre **variable subrogada** y final.

Instrucciones apartado 5.1.b

Se recomienda incluir un cuadro informativo con la definición y la descripción de las variables usadas en el ensayo clínico.

Listado de variables y su descripción ordenadas por variables principales y secundarias. En caso de ser **variables compuestas**, se recomienda incluir la definición de cada variable desagregada. Normalmente la fuente de información es el apartado metodología del ensayo.

DEFINICIONES:

-Variable clínica final. Cuando los resultados de los ensayos se expresan sobre variables clínicas, como la calidad de vida relacionada con la salud, morbilidad (infarto o ictus) o mortalidad.

-Variable intermedia o subrogada: Una variable o resultado subrogados (*surrogate endpoints*) han sido definidos como una medida de laboratorio o un signo físico usados como sustitutos clínicos de una variable relevante que mide directamente cómo se siente el paciente, cómo funciona o si sobrevive. Ej. Tomar disminución del nivel de colesterol en lugar de mortalidad cardiovascular en un ensayo de hipolipemiantes

Cuando se habla de **variables intermedias**, su relación con un resultado relevante para el paciente debe de haber quedado demostrado, de manera que exista una asociación fuerte y consistente con la variable clínica final. Lo deseable es que existan pruebas procedentes de ensayos clínicos de que una mejora en el resultado subrogado se traduce en una mejora en el resultado objetivo (**variables predictivas**). Puede ocurrir que ello no sea así (**variables no predictivas**), lo sea sólo de manera parcial (**variables parcialmente predictivas**) o que no se conozca la relación (**relación desconocida**).

-Variables compuestas o combinadas (*composite endpoints*) son aquellas en las se juntan dos o más variables y se consideran una medida única de resultados. Habitualmente se justifican bajo el supuesto de que el efecto de cada uno de los componentes es similar. Para interpretar correctamente las variables compuestas se sugiere realizar las siguientes preguntas:

-¿Las variables individuales que componen la variable combinada son de igual importancia para los pacientes?

- ¿La frecuencia de eventos es similar en las variables individuales?

- ¿Las variables individuales presentan una reducción del riesgo relativo similar? ¿La relevancia clínica de las variables individuales es similar?

- Entre las variables individuales ¿las estimaciones de las reducciones del riesgo son similares y los IC lo suficientemente estrechos?

La respuesta a estas cuestiones determinará si es necesario examinar las variables individuales de manera separada. Incluir este modelo de tabla:

Tabla nº x. Variables empleadas en el ensayo clínico x			
EFICACIA	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal			
Variable secundaria a			
Variable secundaria b			
...			
...			
SEGURIDAD	Enunciado (1)	Descripción (2)	Variable intermedia o final (3)
Variable principal			
Variable secundaria a			
Variable secundaria b			
...			
...			

(1) Definición abreviada de la variable (nombre que ha recibido en el ensayo)
(2) Descripción detallada de la variable. En caso de expresarse en escalas de puntuación numéricas es importante indicar la extensión (ej. escala de 1 a 100). Si se expresa en categorías, indicar el número de categorías
(3) En caso de ser intermedia definir si es predictiva, no predictiva, parcialmente predictiva o desconocida.

Hacer breve comentario global y señalar si hay evidencias sólidas de la relación (incluir referencias si existe una relación publicada entre variable predictiva y final)

Para más información consultar:

Montori VM, Permanyer-Miralda G, Ferreira-González I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D et al. *Validity of composite end points in clinical trials. BMJ. 2005 Mar 12;330(7491):594-6.*

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Se expondrá sólo la información necesaria, con la posibilidad de ampliar esta información en anexos al final del informe.

Se contemplan dos tipos de estrategias para presentar los resultados:

A) MEDICAMENTOS DE APROBACIÓN RECIENTE (1-2 AÑOS) POR LA EMA y/o la FDA.

Tabla 1. MODELO GENERAL					
Referencia:					
Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:					
-Nº de pacientes:					
-Diseño: Fase del ensayo, aleatorización, ciego o abierto, etc:					
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:					
-Criterios de inclusión:					
-Criterios de exclusión:					
-Pérdidas:					
-Tipo de análisis:					
- Cálculo de tamaño muestral:					
Resultados					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)**	Trat control N (nº pac)**			
<i>Resultado principal</i> -Breve descripción variable			Presentación de resultados según tipo de variable		
<i>Resultados secundarios de interés</i> -Breve descripción variable					
<i>Resultados por subgrupos</i> -Breve descripción variable					

INSTRUCCIONES MEDICAMENTOS TIPO A) Medicamentos de aprobación reciente

La descripción de las características del ensayo podrá hacerse de forma narrativa o bien integrado en la tabla (modelo tabla 1).

Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:

- Nº de pacientes.
- Diseño: Fase del ensayo, aleatorización, ciego o abierto.
- Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control.
- Criterios de inclusión y de exclusión.
- Pérdidas.
- Tipo de análisis.
- Cálculo de tamaño muestral: da información del objetivo (HR o RAR) y la delta que se estaba buscando en el diseño, con ello se obtiene mucha información para la posterior discusión.

Los resultados secundarios y de subgrupos se presentan solo si son de interés para la evaluación. Los datos completos podrán presentarse en un **anexo** al final del informe

Figura. Presentación de resultados en los informes de evaluación. Los resultados de cada ensayo se presentarán en el esquema que se detalla en tablas específicas según el tipo de variables: binarias, continuas, análisis de supervivencia (ver tablas modelo a continuación). En el algoritmo de la figura se presenta una clasificación de las modalidades habituales de presentación resultados de los ensayos clínicos. A continuación se detallan las instrucciones precisas para extraer los datos de cada una de las modalidades para incorporarlos a los informes

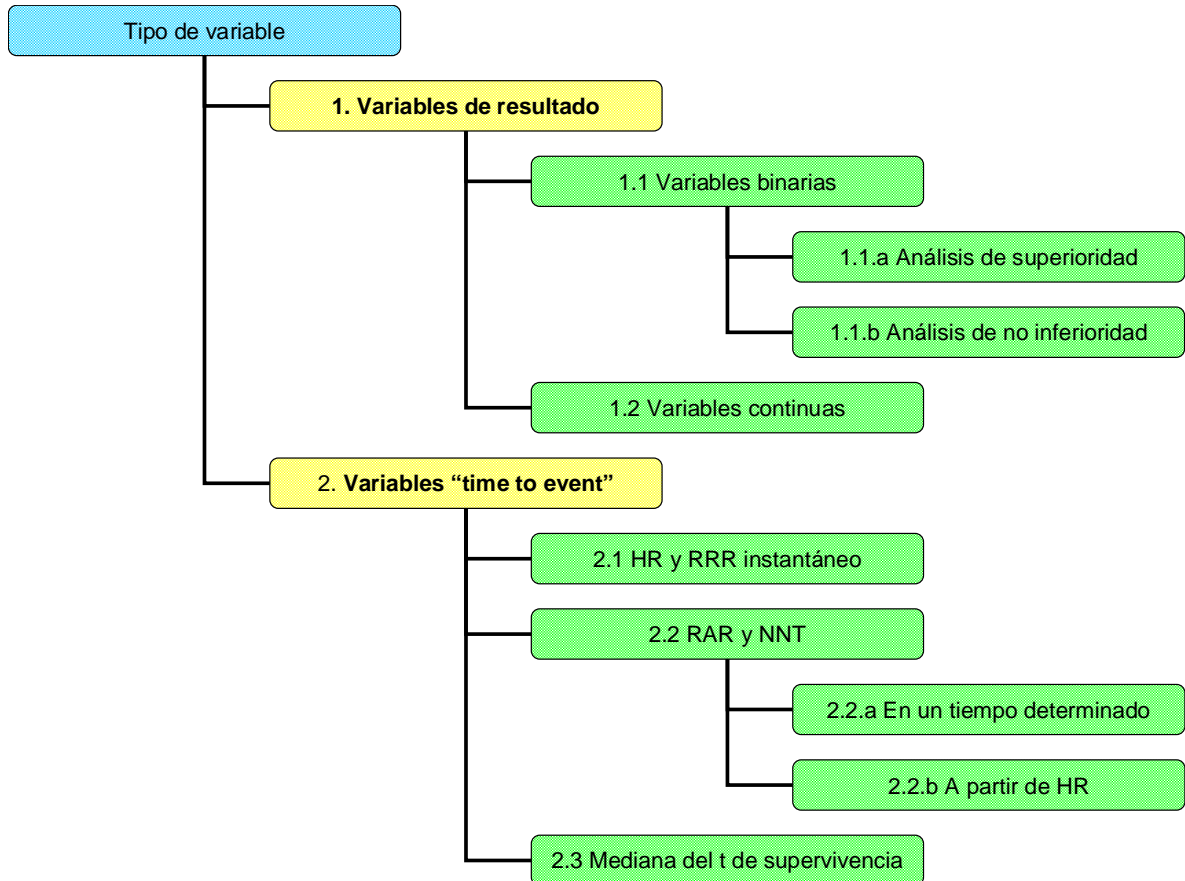


TABLA 1.1.a Variables binarias. Análisis de superioridad

Siempre que sea posible los resultados se expresarán en RAR y NNT con sus IC95%. Extraer los datos de interés de la fuente original y en caso necesario recalculan los resultados empleando los programas de cálculo que se describen a pié de tabla.

El modelo se presentará como en la tabla 1.1.a

Tabla 1.1.a					
Resultados variables binarias					
Breve descripción del ensayo, haciendo constar los aspectos más relevantes sobre:					
-Nº de pacientes:					
-Diseño: Fase del ensayo, aleatorización, ciego o abierto, etc:					
-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:					
-Criterios de inclusión:					
-Criterios de exclusión:					
-Pérdidas:					
-Tipo de análisis:					
Resultados					
<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>Trat estudiado N (nº pac)*</i>	<i>Trat control N (nº pac)*</i>	<i>RAR (IC 95%)** Diferencia Riesgo Absoluto</i>	<i>p</i>	<i>NNT (IC 95%)***</i>
<i>Resultado principal -Breve descripción variable</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>% (IC95 : x% a x%)</i>	<i>p</i>	<i>X (x a x)</i>

Resultados secundarios de interés -Breve descripción variable	n (%)	n (%)	% (IC95 : x% a x%)	p	X (x a x)
Resultados por subgrupos -Breve descripción variable	n (%)	n (%)	% (IC95 : x% a x%)	p	X (x a x)

(*) Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado
(**) Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. **CASPe. Pulse aquí ; SIGN: Pulse aquí**
(***) NNT solo se expone en la tabla solo si p<0,05

Variables binarias (instrucciones)

En la tabla se expondrán los resultados principales y secundarios más relevantes y la magnitud de las diferencias entre los grupos:

- Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) o Diferencia de Riesgo Absoluto entre las opciones evaluadas con su IC95%.
- Nivel de significación estadística p.
- NNT y su IC95%: cuando los ensayos comparativos presenten resultados de eficacia con diferencias significativas, y las variables sean binarias, se calculará y hará constar el NNT (Número Necesario de pacientes a Tratar para conseguir una unidad de eficacia adicional) y su IC 95 %. Para ello deben extraerse los datos del ensayo publicado y en caso necesario emplear las calculadoras.

Calculadoras de RAR y NNT y sus IC 95 %.

Calculadora CASPe. Cargar

Observaciones para la Calculadora CASPe:

- En general ajusta sólo a dos decimales y redondea.
- En el caso de los NNT y sus IC95 % no incluye decimales y redondea el resultado en forma de número entero del valor superior.
- El intervalo de confianza del NNT cuando la p<0,05 incluye el valor infinito, pero en el Excel se expresa de forma que un límite del IC es positivo y el otro negativo.

Calculadora SIGN. Cargar

Observaciones para la Calculadora SIGN:

- Ajusta al número de decimales que deseemos (útil cuando los valores de p son muy próximos a 0,05). Los resultados son más precisos

Otras calculadoras.

Enlace con la página web de GENESIS:

<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

NNT, con o sin decimales:

- Clínicamente: En general se expresa sin decimales (redondeando hacia arriba). Recordemos que son "pacientes", el número necesario de pacientes a tratar para obtener una unidad adicional de eficacia.
- Estadísticamente: Es una variable más y puede ser adecuado expresarla con decimales. Se recomienda hacerlo así cuando los NNT obtenidos son valores muy bajos (ejemplo menos de 5) o cuando los empleamos para cálculos económicos.

TABLA 1.1.b Variables binarias. Análisis de no inferioridad

Cuando los resultados se realicen mediante un análisis de no inferioridad, se hará constar que el valor de p corresponde al mismo (Ej p_{no inferioridad} <0,001).
Cuando los análisis sean secuenciales de no inferioridad y a continuación de superioridad, se harán constar ambos valores de p (p_{superioridad} y p_{no inferioridad}). El modelo de presentará como en la tabla 1.1.b:

Tabla 1.1. b
Variables binarias
Resultados en análisis de no inferioridad

Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nºpac)	Trat control N (nºpac)	RAR (IC 95%) Diferencia de Riesgo Absoluto*	p	NNT (IC 95%)
Resultado principal -Breve descripción variable	n (%)	n (%)	% (IC95 : x% a x%)	p superioridad P no inferioridad	X (x a x)

TABLA 1.2 Variables continuas.

Para variables continuas la presentación de resultados será la siguiente, ver tabla 1.2:

Tabla 1.2 Resultados variables continuas					
Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	Trat estudiado N (nº pac)*	Trat control N (nº pac)*	Diferencia de medias (IC 95%) **	P	---
Resultado principal -Breve descripción variable	Media (ds)	Media (ds)	Diferencia de medias (IC95% : x a x)	P	---

(*) Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado
(**) Calculadora para variables continuas: **R.Saracho. Pulse aquí**
Ds: desviación estándar

Variables continuas (instrucciones)

- Cuando los resultados de los ensayos se expresen en forma de variables continuas, se hará constar en la tabla la **media** y la desviación estándar del grupo estudio y del grupo control, y la **diferencia absoluta de medias** con sus IC 95%. En este caso no es posible calcular el NNT.

Puede emplearse la calculadora adjunta diseñada en una hoja de cálculo excel, cuyo autor es Ramón Saracho (Hospital de Galdakao) con fórmulas y ejemplo tomados de <http://bmj.bmjournals.com/collections/statsbk/7.shtml>

Calculadora **R Saracho. Pulse aquí**

TABLA 2 Variables "time to event"

La elección de un modelo u otro, dependerá del tipo de ensayo, del área estudiada (terapia oncológica o cardiovascular) y de los resultados obtenidos. En caso necesario, pueden incluirse en el informe más de un modelo. Ver las instrucciones siguientes.

En el informe y previamente a las tablas de extracción de datos, puede ser de interés reproducir la gráfica de los resultados principales, tal como se ha publicado en el ensayo: Ver ejemplos de **gráfica de resultados en variables "time to event"**:

Ejemplos. Gráfica con representación de resultados de eficacia principales del ensayo	
Ensayo apixaban versus warfarina en pacientes con fibrilación auricular. (NEJM 2012)	Ensayo everolimus versus placebo (NEJM 2011)

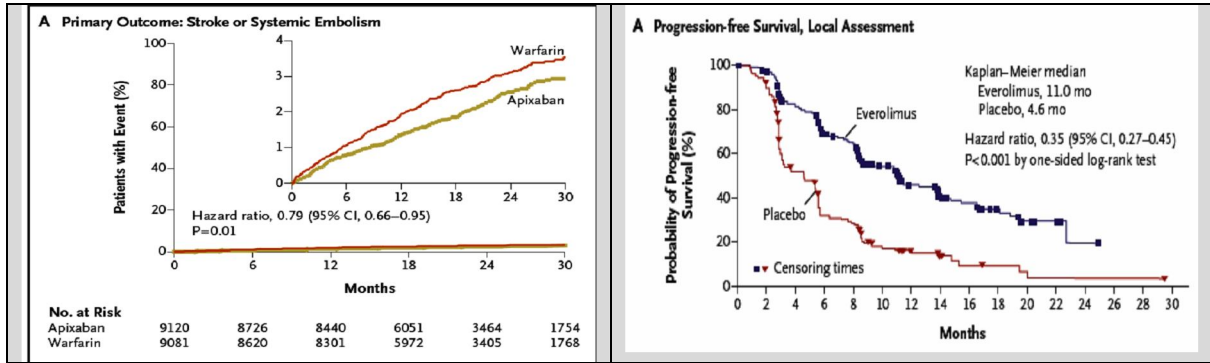


TABLA 2.1 Variables “time to event”. HR y RRR instantáneo.

En el modelo de tabla 2.1 se presenta el HR y la Reducción Relativa del Riesgo expresada en %.

Tabla 2.1 : Para resultados de análisis de supervivencia: HR y RRR

Variable evaluada en el estudio	Hazard ratio HR (IC 95%)	p	RRR instantáneo (IC95%)
Resultado principal -Breve descripción variable (Ej: Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad.)	x (IC95 : x a x)	p	X% (x% a x%)

Variables “time to event”. HR y RRR instantáneo (instrucciones)

En las curvas de supervivencia o de Kaplan-Meier, se suelen expresar los resultados en forma de HR (Hazard Ratio), que es una medida relativa. El HR expresa la relación de eventos entre los dos grupos comparados, no en un punto particular del estudio, sino como una medida final que sintetiza esta relación a través de los diferentes intervalos de seguimiento el estudio. Es una medida relativa instantánea, expresiva de todo el tiempo de seguimiento

La RRR instantáneo expresado en %, se calcula a partir del HR: $(1-HR) \times 100$. Se expresa como “reducción relativa del riesgo instantáneo”.

Ejemplo: Si consideramos dos tratamientos: Tratamiento A frente a tratamiento estándar B y el resultado es un HR = 0,65.en la variable mortalidad

$$HR = 0,65 \quad \text{es decir } 1 - 0,65 = 0,35$$

$$RRR \text{ instantáneo} = 35 \%$$

Ello indica que el tratamiento experimental A “produce una reducción relativa del riesgo instantáneo” de fallecer del 35% con respecto al medicamento b (en cualquier instante del periodo de seguimiento).

Nota: El HR es muy similar al RR cuando: 1) Hay baja frecuencia de aparición del evento y 2) Pequeño porcentaje de datos censurados. En el cálculo del HR en cada momento se consideran los datos sobre pacientes que están en riesgo de sufrir el evento (es decir, se eliminan del denominador en cada momento los pacientes censurados y los que han sufrido el evento). En cambio, para el cálculo del RR el denominador es el total de pacientes que han entrado en el estudio.

TABLA 2.2.a Variables “time to event”. RAR y NNT a un tiempo determinado.

Probabilidades simples

Tabla 2.2.a : Para resultados de análisis de supervivencia: RAR y NNT a un tiempo determinado (probabilidades simples)

Variable evaluada en el estudio y tiempo	Trat estudiado N (nº pac en el tiempo t)	Trat control N (nº pac en el tiempo t)	RAR (IC 95%)* Diferencia Riesgo Absoluto *	p	NNT (IC 95%)*
Resultado principal -Breve descripción variable (Ej Supervivencia global, Supervivencia libre de enfermedad, ... a 1 año, 3 años o al final del ensayo)	%	%	% (IC95 : x% a x%)	p	X (x a x)

Ref: Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials whose the outcome is time to an event. BMJ 1999; 319: 1492-5

Los valores de RAR (IC95%) y de NNT (IC95%) se pueden calcular según los **datos de probabilidades simples**, empleando la calculadora CASPe, SIGN o similar a partir de los resultados del análisis de supervivencia.

-Si tomamos los valores crudos obtenidos al finalizar el ensayo (pacientes con evento sobre la n total de pacientes) tendremos un valor de RAR y NNT finales similar a los de la tabla 1.1.a

-Si tomamos los valores de periodos de tiempos determinados. En este último caso el NNT será distinto para cada punto de periodo de seguimiento que se calcule.

VARIABLES “time to event”. CÁLCULO DE RAR Y NNT EN ANÁLISIS PUNTUALES (INSTRUCCIONES)

A partir de las curvas de supervivencia es posible calcular la RAR y el NNT para un tiempo de seguimiento determinado, por ejemplo a 1 año, a 3 años ó a 5 años. En este caso el RAR (y por tanto también el NNT) será diferente para cada periodo de tiempo, pero su cálculo permite expresar y apreciar mejor la relevancia clínica de la diferencia de eficacia de los tratamientos estudiados, e incorporarlos a una tabla de forma similar a lo expuesto en el punto 5.2.

La RAR se obtiene directamente de los datos del ensayo en un tiempo determinado: Riesgo de cada grupo y diferencia de riesgos. Si además disponemos del número de pacientes en riesgo (“number at risk”) en el tiempo determinado podemos calcular el **IC 95%**, empleando las calculadoras del cuadro anterior de variables binarias.

Ref: Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials whose the outcome is time to an event. BMJ 1999; 319: 1492-5

Ver ejemplo en la gráfica:

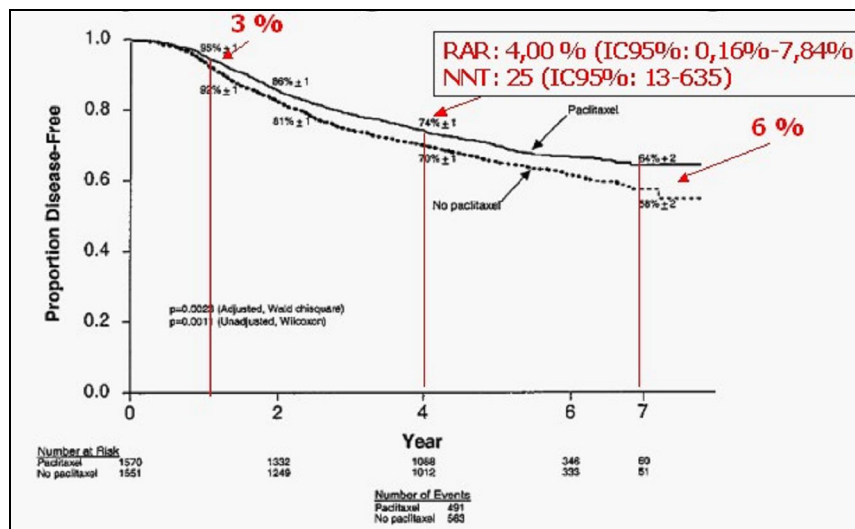


TABLA 2.2.b Variables “time to event”. Obtención de NNT/RAR a partir de HR.

Ver tabla 2.2.b

Presentación de resultados de análisis de supervivencia con NNT (IC95%) y RAR (IC95%) a partir de HR. (Por probabilidades acumuladas y por tasa de eventos-tiempo). Son adecuados para ensayos del área cardiovascular en que suele presentarse una baja tasa de eventos. En general no se pueden aplicar cuando la tasa de eventos es alta, como por ejemplo en la mayoría de ensayos de oncología.

Hay dos opciones, según el periodo de tiempo considerado.

a) A **partir de los HR** y las **probabilidades acumuladas** obtenidas de **todo el periodo del estudio**.

b) A partir de HR y los resultados de **probabilidades acumuladas referidas a 100 pacientes-año**. Se obtienen estimaciones de eventos por 100 **pacientes-año**. Ello permite obtener resultados **de NNT a partir de HR** por paciente-tiempo de exposición lo que facilita comparar mejor los resultados de diferentes estudios entre sí. Se puede aplicar en muchos estudios del área cardiovascular en los que los resultados se presentan como tasa de eventos por 100 pacientes-año.

Tabla 2.2.b: Para resultados de análisis de supervivencia: RAR y NNT a partir de HR (Probabilidades acumuladas)					
a) Probabilidad acumulada al finalizar el ensayo					
Variable evaluada en el estudio	Trat estudiado n	Trat control n	RAR (IC95%) Calculado a partir de HR (IC95%)	p	NNT (IC95%) Calculado a partir de HR (IC95%)
-Breve descripción de la variable	Probabilidad acumulada b	Probabilidad acumulada a	X % (x% a x %)	p	HR: x (x a x) NNT: x (x a x)
b) Probabilidad acumulada expresada por 100 pacientes-año					
-Breve descripción de la variable	Tasa de eventos por 100 pacientes-año b	Tasa de eventos por 100 pacientes-año a	X % (x% a x %)	p	HR: x (x a x) NNT: x (x a x)

VARIABLES "time to event". Cálculo de RAR y NNT a partir de HR en base a probabilidades acumuladas (instrucciones)

Para el cálculo de NNT (IC95%) a partir de HR (IC95%) en base a probabilidades acumuladas (obtenidas de resultados finales o de resultados anualizados) se puede emplear la hoja de cálculo diseñada por Eduardo López Briz (2010) y modificada por Izar Martínez-López (2012). Está basada en la ecuación 1 del artículo:

Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials where the outcome is time to an event. BMJ 1999; 319:1492-5

Enlace calculadora López-Briz-Iz:

[http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/CalculadoraNNTdesdeHR\(LopezBriz-Iz\)_2012.xls](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/CalculadoraNNTdesdeHR(LopezBriz-Iz)_2012.xls)

NNT Y TASA DE EVENTOS-TIEMPO

-Es muy frecuente que en los ensayos de cardiovascular se presenten los resultados en tasas de incidencia acumuladas por 100 pacientes-año, a partir del cual se puede calcular el NNT (IC95%) en función del HR (IC 95%). El NNT obtenido se refiere no al total de pacientes sino a "pacientes-año". Por ejemplo si el NNT es 300, quiere decir que por cada 300 pacientes-año tratados con el fármaco se consigue evitar un evento en un paciente.

El NNT se obtiene partir de los datos de tasa de incidencia anual (hazards) del evento por 100 pacientes, donde:

- Número de eventos/ suma de unidades de tiempo que los sujetos de la población han estado en riesgo
- La inversa de la diferencia entre las tasas de incidencia representa la tasa de incidencia de eventos prevenidos por paciente-tiempo

La “Anualización” del NNT es aplicable siempre que en el ensayo se presenten

- Pocas pérdidas
- Riesgo constante a lo largo del tiempo
- NNT no depende del tiempo de seguimiento
- Beneficio del tratamiento constante a lo largo del tiempo
 - ¿Es lo mismo tratar a 12 pacientes durante 1 año que a 6 durante 2?
 - Seguimientos a largo plazo y/o tratamientos crónicos
 - Incidencia absoluta del evento será mayor cuanto mayor sea el seguimiento

Ventajas: Estandarización → mejor interpretación y comparabilidad

-Suissa D, Brassard P, Smiechowski B, Suissa S. Number needed to treat is incorrect without proper time-related considerations. *J Clin Epidemiol.* 2012 Jan;65 (1):42-6. Epub 2011 Aug 4.

-Mayne TJ, Whalen E, Vu A. Annualized was found better than absolute risk reduction in the calculation of number needed to treat in chronic conditions. *J Clin Epidemiol.* 2006 Mar; 59(3):217-23

Presentación conjunta de resultados

En ocasiones puede ser de interés incluir en una **misma tabla** los resultados de análisis de supervivencia con RAR (IC95%) y NNT (IC95%) a un tiempo determinado de acuerdo con probabilidades simples (modelo tabla 2.2.a) y los resultados de análisis de supervivencia con NNT (IC95%) y RAR (IC95%) a partir de HR en base a probabilidades acumuladas, o más frecuentemente por tasa de eventos-tiempo anualizados) (modelo tabla 2.2.b).

Ver un ejemplo de extracción de resultados del ensayo Aristotle con inclusión de ambos tipos de resultados:

Ejemplo. Resultados de eficacia ensayo Aristotle:					
<i>Referencia: Granger CB et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):981-92.</i>					
Variable evaluada en el estudio	Apixaban N (9.120)	Warfarina N (9.081)	RAR (IC95%) a 1,8 años (*)	NNT (IC95%) A 1,8 años (*)	NNT (IC95%) Por Pacientes-año (**) a partir del HR
	Total pacientes con evento (eventos por 100 pacientes-año)				
Ictus y embolismo sistém.	212 (1,27%)	265 (1,60%)	0,6% (0,13% a 1,06%)	168 (95 a 773)	HR:0,79 (0,66-0,95) NNT:300 (185-1260)
Ictus	199 (1,19%)	250 (1,51%)	0,6% (0,12% a 1,02%)	175 (98 a 832)	HR:0,79 (0,65-0,95) NNT:317 (190 - 1334)
Ictus hemorrágico	40 (0,24%)	78 (0,47%)	0,4% (0,2% a 0,7%)	238 (153 a 535)	HR:0,51 (0,35-0,75) NNT:435 (328 – 853)
Embolismo sistémico	15 (0,09%)	17 (0,10%)	NS	NA	NA
Muerte por cualquier causa	603 (3,52%)	669 (3,94%)	1,1% (0,8% a 1,8%)	132 (67-6951)	HR: 0,89 (0,80-0,998) NNT:235 (129-12948)
Infarto de miocardio	90 (0,53%)	102 (0,61%)	NS	NA	NA

(*) NNT (IC95%) y RAR (IC95%) calculados según **datos de probabilidades simples** empleando calculadora CASPe o similar. Se obtienen estimaciones a 1,8 años.

(**) NNT (IC95%) calculados **a partir de los HR y probabilidades acumuladas** (tasas de incidencia anual del evento por 100 pacientes) extraídas de los resultados del estudio, empleando la calculadora López Briz (basada en ecuación 1 del artículo de Altman del BMJ 1999). Se obtienen estimaciones por pacientes-año.

NS: No significativo (p>0,05). NA: No apropiado

TABLA 2.3 Variables “time to event”. Media/na del tiempo de supervivencia.

Ver tabla 2.3

En análisis de supervivencia con una tasa de acontecimientos alta, por ejemplo en oncología, se presentan los resultados de la mediana del tiempo de supervivencia y de la diferencia de medianas.

Tabla 2.3 : Para resultados de análisis de supervivencia: Mediana del tiempo de supervivencia					
Variable evaluada en el estudio y unidad de medida	Trat estudiado N (nº pac iniciales)	Trat control N (nº pac iniciales)	Diferencia de medianas	p	---
<i>Resultado principal -Breve descripción variable (Ejs: Media/mediana del tiempo de supervivencia global)</i>	<i>Media o mediana b</i>	<i>Media o mediana a</i>	<i>Diferencia de media/nas b - a</i>	<i>p</i>	<i>---</i>

Nota: Pendiente de valorar la posibilidad de incorporar IC95% y valores p en este apartado

Cálculo de medianas del tiempo de supervivencia. Diferencias de medianas (instrucciones)

En oncología es frecuente presentar resultados de la **mediana del tiempo de supervivencia global (SG)** o de la **mediana del tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP)**. Es el tiempo en que la probabilidad acumulada de supervivencia o de tener el evento (SG o SLP) es igual al 50 %. Se trata de proyectar la probabilidad de supervivencia del 0.5 sobre la curva de Kaplan-Meier y comprobar a qué tiempo le corresponde.

Desde una perspectiva clínica la **mediana del tiempo de SG o SLP** se considera la medida de resumen preferida de la distribución de los tiempos de supervivencia. La diferencia de **medianas de supervivencia** tiene la ventaja de evitar supuestos relativos a largo plazo de los patrones de supervivencia más allá del período de seguimiento del ensayo clínico. Sin embargo puede haber variabilidad en la diferencia de medianas justo en el punto elegido y no reflejar la diferencia en la supervivencia real entre los tratamientos.

En principio el beneficio de supervivencia entre dos curvas puede venir mejor expresado con la **diferencia media de supervivencia**. Esta puede ser estimada calculando las áreas bajo las curvas de supervivencia empírica. Sin embargo, las curvas de supervivencia suelen ser incompletas (parte derecha censurada) y la duración de los ensayos clínicos rara vez es suficiente para el seguimiento de todos los pacientes hasta la muerte. La parte final de la curva de supervivencia se puede extrapolar mediante el uso de diferentes modelos matemáticos, sin embargo un grado de error entre la curva ajustada y empírica es inevitable.

No puede recomendarse "**a priori**" **preferencia por ninguna (media o mediana)**. En la mayoría de los casos las medianas del tiempo de supervivencia del grupo control e intervención y su diferencia será el único dato publicado disponible. Si están disponibles también datos de las medias, ambos deben considerarse, y si existe mucha diferencia entre los valores obtenidos debemos analizar los factores que han provocado esta diferencia: seguimiento inadecuado, proporción de pacientes censurados, subgrupos con supervivencia prolongada.

MEDIANA: no se ve afectada por valores extremos, por lo que se recomienda en el caso de variables no normales si queremos eliminar la influencia de estos extremos. Solo recoge la información de la primera mitad de la curva de supervivencia, aunque esta parte de la curva es la menos afectada por factores de confusión, como p.ej. tratamientos de QT en líneas posteriores. Daría una estimación sesgada si la forma de la curva cambia de forma en la 2ª mitad.

MEDIA: Recoge información de todo el seguimiento por lo que no se ve afectada por la forma de la curva pero sí por valores extremos. En caso de un gran nº de pacientes censurados también puede verse afectada.

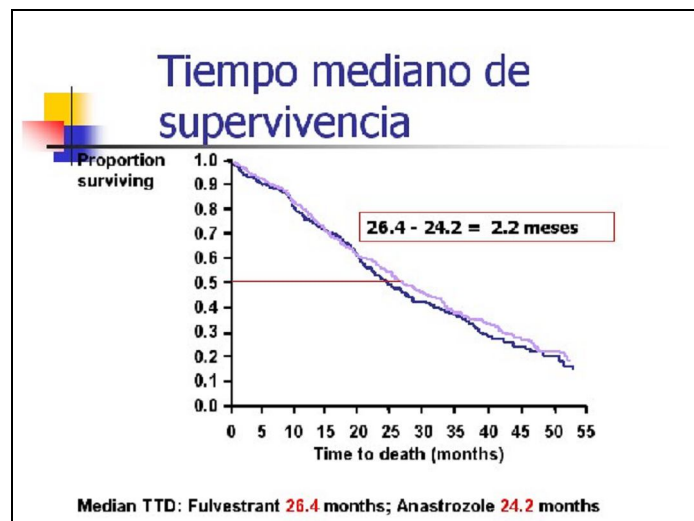
En suma, cuando se utilizan datos de SG o SLP, lo más correcto **es su valoración conjunta con el HR**, estadístico que interpreta la globalidad de la curva como medida relativa de la relación de eventos.

Referencias:

EMA/CHMP. *Appendix 1 to guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials.* EMA/CHMP/27994/2008. Rev 1. 5 Dec 2011
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119965.pdf

Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. *Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments.* *European Journal of Cancer.* 42 (2006) 2867–2875

Ocana A, Tannock IF. *When Are “Positive” Clinical Trials in Oncology Truly Positive?* *J Natl Cancer Inst* 2010;103:1–5



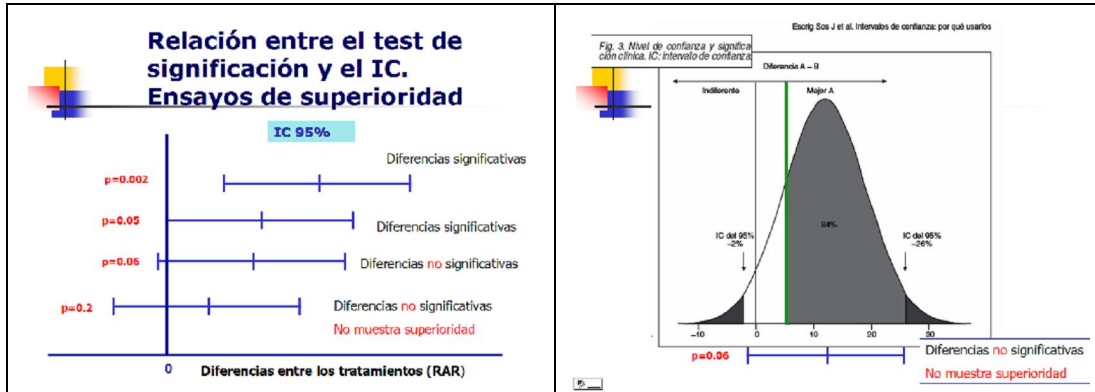
Niveles de confianza (NC)

Los NC aportan información adicional sobre los valores de p y de los IC. Los valores de NC son de interés para interpretar los resultados de un ensayo y su relevancia clínica.

Si el valor de p es 0,05, nos indica que la probabilidad de acierto al negar la hipótesis nula es del 95% y por tanto abrazamos la hipótesis alternativa. Pero, ¿cómo interpretar un valor de p cercano a 0,05? Por ejemplo 0,06. En este caso la probabilidad de acierto al negar la hipótesis nula será menor del 95%, pero con un valor muy cercano al mismo.

Si la variable que estamos considerando es de gran peso clínico (ejemplo mortalidad), es posible y conveniente determinar cuál es exactamente este valor de probabilidad. Es lo que se llama “nivel de confianza”, Ver gráficas.

Representación gráfica de resultados y sus IC95%. Significación estadística. (Valores de RAR)	Intervalos de confianza (IC) y niveles de confianza (NC) Ejemplo para una un p aproximada de 0,06
---	--



Cálculo de Niveles de Confianza (NC) (instrucciones)

Solo se recomienda calcular en casos muy específicos, en que se presentan valores de p fronterizos y la variable es de relevancia clínica. Se debe ser muy cauto en su interpretación. También puede ser de interés aplicar en los casos en que dispongamos de un valor delta de equivalencia terapéutica, y queramos determinar la probabilidad exacta de que los resultados se encuentren en dicho intervalo. (Consultar información adicional recomendada)

Se dispone también de una calculadora de Niveles de Confianza (NC) (*Free statistical software: Dr. Shakespeare's Confidence Calculator*). Publica una página excel que se puede descargar. Enlace con calculadora Shakespeare. [Enlace](#)

http://www.theshakespeares.com/Free_statistical_software.html

Para más información consultar:

Sobre el concepto de NC se dispone de presentaciones PPT en la misma página web del Dr Shakespeare y el artículo:

Shakespeare TP, GebSKI VJ, Veness MJ, Simes J. Improving interpretation o clinical studies by use of confidence levels, clinical significance curves, and risk-benefit contours. *Lancet*. 2001 Apr 28;357(9265):1349-53. Review. PubMed PMID: 11343760
<http://www.pitt.edu/~super1/lecture/lec10421/index.htm>

Escrig Sos J, Miralles Tena JM, Martínez Ramos D, Rivadulla Serrano I. Intervalos de confianza: por qué usarlos. *Cir Esp* 2007; 81: 121 – 125. s
http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7064&articuloId=13099760

INSTRUCCIONES MEDICAMENTOS TIPO B). Registrados desde hace años

Suelen tener muchos ensayos publicados, además de revisiones y metaanálisis. Suelen ser medicamentos que han sido aprobados por reconocimiento mutuo y no disponemos de los informes de las agencias EMA, FDA. La base de la evaluación serán las revisiones y metaanálisis de calidad publicados

En general se presentarán los mismos formatos y tablas de datos pero si hay muchos ensayos clínicos se recomienda hacer un resumen de resultados de los ensayos en una sola tabla. En general mismo esquema que tablas 1 y 2, ver modelo en tabla 3.1.

Tabla 3.1					
Breve descripción variable					
Resultados variables binarias					
Referencias	Trat estudiado	Trat control	RAR (IC 95%)*	p	NNT (IC 95%)*

	N (nº pac)**	N (nº pac)**	Diferencia Riesgo Absoluto *		
Ensayo 1 (ref) año	%	%	% (IC95 : x% a x%)	p	X (x a x)
Ensayo 2 (ref) año	%	%	% (IC95 : x% a x%)	p	X (x a x)
Ensayo 3 (ref) añp	%	%	% (IC95 : x% a x%)	p	X (x a x)
Ensayo 4 (ref) año	%	%	% (IC95 : x% a x%)	p	X (x a x)

(*) IC 95 % y el NNT se exponen en la tabla sólo si p<0,05
 Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %.CASPe. [Pulse aquí.](#); SIGN: [Pulse aquí.](#)
 (**) Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado

Tabla 3.2

Breve descripción variable

Resultados variables continuas (unidad de medida)

Referencias	Trat estudiado N (nº pac)**	Trat control N (nº pac)**	Diferencia de medias (IC 95%) *	p	---
Ensayo 1 (ref) año	media	media	Diferencia de medias (IC95% : x a x)	p	---
Ensayo 2 (ref) año	media	media	Diferencia de medias (IC95% : x a x)	p	---
Ensayo 3 (ref) año	media	media	Diferencia de medias (IC95% : x a x)	p	---
Ensayo 4 (ref) año	media	media	Diferencia de medias (IC95% : x a x)	p	---

(*) I Calculadora para variables continuas: R.Saracho. [Pulse aquí](#)
 (**) Si n es diferente para el resultado secundario y cada subgrupo, exponerlo después del resultado

En los metaanálisis suelen presentarse los resultados en forma de RR u OR. Seguir el esquema de presentación de resultados tal como se expone en la tabla 3.3. Se dispone de unas fórmulas para calcular el NNT a partir del RR o del OR en un metaanálisis.

Acceder a Calculadoras de NNT a partir de RR o de OR: [Enlace a página de calculadoras GENESIS](#)

Si hay varios metaanálisis o algún ensayo clínico posterior, resumirlos en una única tabla.

Tabla 3.3

Metaanálisis Referencia:

Breve descripción del metaanálisis
 Nº de ensayos., Nº de pacientes.
 Criterios de inclusión y exclusión de los ensayos:
 Tratamiento grupo activo y Tratamiento grupo control:

Variable evaluada en el metaanálisis	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR, RR u OR (IC 95%)	P	NNT (IC 95%)*
Resultado principal -Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
Resultados secundarios de interés -Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
Resultados por subgrupos -Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)

* Calculadoras de NTT a partir de RR o de OR: [Enlace a página de calculadoras GENESIS](#)

Heterogeneidad clínica y estadística: Los meta-análisis se llevan a cabo por lo general retrospectivamente, de manera que se combinan resultados de estudios llevados a cabo con diferentes protocolos sobre pacientes diferentes y con dosis de los medicamentos también en ocasiones diferentes. Los estudios presentan por tanto heterogeneidad.

Se dispone de algunas pruebas para evaluar la *heterogeneidad estadística* entre estudios (Q de Cochran, I²) pero además es importante asegurarse de que no existe una *heterogeneidad clínica* tal que imposibilite la combinación de resultados.

Para ello hay que evaluar si el efecto de los distintos estudios se produce siempre en la misma dirección y si el tamaño del efecto es concordante.

Para más información consultar:

Apartado instrucciones del apartado 5.3.a “revisiones sistemáticas”

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Instrucciones:

a-Exponer de forma crítica los aspectos más relevantes del ensayo en cuanto a validez interna. Se consideran tres aspectos básicos para que un ensayo clínico tenga un buen nivel de validez:

- Asignación aleatoria y ocultación de la secuencia de aleatorización
- Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos
- Análisis por intención de tratar.

Además de los tres puntos mencionados, existen una serie de características secundarias que orientan sobre la calidad del ensayo clínico: Enmascaramiento, comparabilidad inicial de los grupos, comparabilidad de los grupos a lo largo de todo el seguimiento y variables empleadas

Se recomienda exponer de forma narrativa los principales puntos críticos.

b-Cumplimentar la tabla unificada de sesgos de la Colaboración Cochrane

Para complementar el punto anterior se recomienda revisar los aspectos de validez que más pueden influir en la interpretación de resultados. Para ello podemos utilizar la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar los “riesgos de sesgo” de un estudio.

En la misma se incluye a) una descripción del diseño del ensayo, b) las observaciones que fundamentan la evaluación y c) una valoración final del “**Riesgo de sesgo**” (se asigna una valoración de ‘**Bajo riesgo**’ de sesgo, ‘**Alto riesgo**’ de sesgo o ‘**Riesgo poco claro**’).

Aplicar el cuestionario adjunto (ver tabla), que se cumplimenta al inicio de la evaluación del ensayo. Este cuestionario es de tipo cualitativo y sustituye la escala de JADAD de la versión anterior. Se incluye como anexo al final del informe.

Tabla 5.2.b.1 Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane) Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Item	Descripción (cita)	Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.	Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización			
Ocultación de la asignación			
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal			
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores			
Cegamiento de los			

evaluadores del resultado			
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos			
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados			
Otros sesgos			

Las evaluaciones deberían considerar el riesgo de sesgo de magnitud suficiente para tener un impacto notable en los resultados o en las conclusiones del ensayo. Si no se describen detalles suficientes acerca de qué sucedió en el estudio, habitualmente se evaluará como riesgo de sesgo "Poco claro". También se debería evaluar como "Poco claro" si se conoce lo que sucedió en el estudio pero se desconoce el riesgo de sesgo; o si el ítem disponible no es relevante para el estudio (especialmente para evaluar el cegamiento y los datos de resultado incompletos, en los que el resultado que se evalúa mediante el ítem no se midió en el estudio).

Para cumplimentar la tabla, la Colaboración Cochrane da unas orientaciones y descripción de la herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo. Ver tabla siguiente:

*Manual Cochrane 5.1.0. / Parte 2: Métodos generales para las revisiones Cochrane
Capítulo 8: Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos*

Tabla 8.5.a: Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo

Dominio	Descripción	Valoración de los revisores
Sesgo de selección.		
Generación de la secuencia.	Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización.
Ocultamiento de la asignación.	Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Sesgo de selección (asignación sesgada a las intervenciones) a causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.
Sesgo de realización.		
Cegamiento de los participantes y del personal <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de realización a causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
Sesgo de detección.		
Cegamiento de los evaluadores del resultado <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los evaluadores del resultado del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	Sesgo de detección a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas.
Sesgo de desgaste.		
Datos de resultado incompletos <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Describir la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron las los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones/exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	Sesgo de desgaste a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación.		
Notificación selectiva de los resultados. <i>Se debería evaluar cada resultado principal (o cada clase de resultado).</i>	Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.
Otros sesgos.		
Otras fuentes de sesgo.	Señalar alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se prespecificaron preguntas/ítems particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/ítem.	Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores.

Ejemplo de una tabla de valoración del riesgo de sesgo:

Figura 8.6.a: Ejemplo de una tabla de "Riesgo de sesgo" para un estudio único (ficticio)

Item	Evaluación	Apoyo para la valoración
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "los pacientes se asignaron de forma aleatoria" Comentario: probablemente realizada, ya que las primeras publicaciones de los mismos investigadores describieron claramente el uso de secuencias aleatorias (Cartwright 1980).
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Alto riesgo	Cita: "... mediante una tabla de números aleatorios." Comentario: probablemente no realizada.
Cegamiento de los participantes y del personal (sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: "doble ciego, doble simulación", "Los comprimidos con dosis altas y bajas no eran distinguibles en todos sus aspectos en cuanto a su apariencia externa. Para cada fármaco hubo un placebo idéntico pareado (el éxito del cegamiento se evaluó al examinar los fármacos antes de la distribución)." Comentario: probablemente realizado.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (resultados notificados por el paciente)	Bajo riesgo	Cita: "doble ciego" Comentario: probablemente realizado.
Cegamiento de los evaluadores (sesgo de detección) (mortalidad)	Bajo riesgo	Obtenido de la historia clínica. Los revisores no creen que esto introduzca sesgo.
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo) [2 a 6 semanas]	Alto riesgo	Cuatro semanas: 17/110 faltantes del grupo de intervención (nueve debido a "falta de eficacia"); 7/113 faltantes del grupo control (dos debido a "falta de eficacia").
Manejo de los datos de resultado incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [> 6 semanas]	Alto riesgo	12 semanas: 31/110 faltantes del grupo intervención; 18/113 faltantes de grupo control. Los motivos difieren entre los grupos.
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Alto riesgo	Tres escalas de clasificación para la cognición descritas en "Métodos", pero sólo se describió una (con resultados estadísticamente significativos).

Para más información consultar:

-Manual Cochrane: Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011]* Versión en español: [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012
http://www.cochrane.es/files/handbookcast/Manual_Cochrane_510.pdf
<http://www.cochrane-handbook.org/>
<http://www.slideshare.net/mirandacumpston/6-assessing-risk-of-bias-in-included-studies-v10>

-Lista-guía CONSORT

Para la revisión crítica de un ensayo clínico puede emplearse el la lista-guía CONSORT, pero está enfocada básicamente a cumplir criterios de calidad para su publicación y en la práctica es muy compleja su aplicación en el contexto de un informe de evaluación. Lista-guía CONSORT, para ampliar información:
<http://www.consort-statement.org/consort-statement/overview0/>

Ver **ANEXO B-2:: Validez Interna de un ensayo clínico Enlace**

Ver **ANEXO B-3: Colaboración Cochrane: Introducción a las fuentes de sesgo en los ensayos clínicos y definiciones Enlace**

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Instrucciones:

Exponer la validez externa o aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital. Contestar y exponer los puntos más relevantes en relación a las siguientes preguntas:

- ¿es el comparador el estándar adecuado?
- ¿es el tiempo de tratamiento el adecuado?
- ¿es la pauta de tratamiento del comparador la habitual?
- ¿es la pauta de tratamiento del fármaco la finalmente aprobada?

- ¿es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?
- ¿se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?
- ¿son los pacientes similares a los que recibirán el fármaco en el hospital?

- ¿son el seguimiento clínico y los cuidados similares a los del hospital?
- ¿es el tiempo de seguimiento el adecuado?

La siguiente encuesta facilita el análisis de la validez externa del ensayo. Se cumplimentará en el anexo al final del informe,

5.2.b.2 Tabla 3

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO

	SI /NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?		Comparador, pauta, dosis, ¿es el tiempo de tratamiento el adecuado?
¿Son importantes clínicamente los resultados?		¿Se podría considerar la diferencia obtenida como mejora clínica relevante?
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		¿Es la variable evaluada un resultado medido habitualmente en la clínica?
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?		¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		¿La práctica asistencial ensayada es factible?
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		Comentarios

C. Relevancia clínica de los resultados

C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.**Instrucciones:**

Se expondrá de forma narrativa una valoración de la magnitud del efecto, en función de la variable de resultado y de los antecedentes de otros ensayos de medicamentos en que se dispone de resultados de eficacia para la misma indicación. Tener en cuenta los siguientes conceptos:

El definir un valor como clínicamente relevante, debe considerarse desde el punto de vista clínico y estadístico.

Desde el **punto de vista clínico** deben considerarse algunos criterios:

- Debe tenerse en cuenta la variabilidad propia de los resultados de la aplicación de la terapéutica en un medio asistencial determinado.

- Como ya se ha expuesto, en los estudios de equivalencia y en los de no inferioridad, se define un margen de irrelevancia clínica, el llamado valor "delta", que se puede definir como la máxima diferencia entre los tratamientos que vamos a considerar clínicamente irrelevante. En los estudios de equivalencia no viene definido por un valor fijo, sino por un intervalo que queda definido entre un límite inferior y uno superior, mientras que en los estudios de no inferioridad sólo viene definido por el límite inferior.

- En los estudios de superioridad podemos orientarnos basándonos en la estimación de diferencias de eficacia mínimas para el que se ha calculado el tamaño muestral del ensayo.

- En todo caso, es importante la opinión del clínico y nuestro propio criterio y valoración de lo que es relevante en el contexto del tipo de variable (intermedia, final) y del proceso patológico determinado.

Una vez definido lo que se considera valor mínimo relevante desde el punto de vista clínico, podemos plantearlo desde el **punto de vista estadístico**.

En los estudios de superioridad debemos observar lo siguiente:

- Si el valor de la RAR encontrado en el ensayo, y su IC95% de confianza están por encima y no incluye dicho valor adoptado de relevancia clínica, podemos concluir que el tratamiento en estudio es superior clínicamente. (Ejemplo B de la figura 1).

- Si el valor de la RAR es inferior, estadísticamente significativo y su IC95% no incluye el valor mínimo clínicamente relevante, podemos considerar que el medicamento es algo superior pero sin importancia clínica (Caso C de la figura 1).

- Si el valor de la RAR es inferior, estadísticamente **no** significativo y su IC95% no incluye el valor mínimo clínicamente relevante, podemos considerar igualmente que en caso anterior que el medicamento podría ser algo superior o algo inferior pero sin importancia clínica (Caso D de la figura 1).

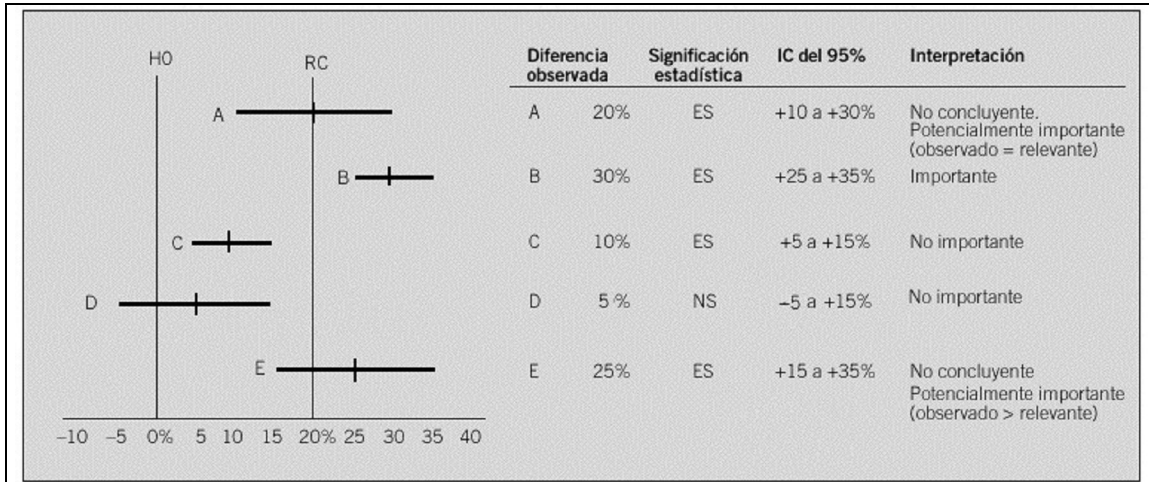
Los casos A y E indican superioridad y de posible importancia clínica; aunque no son concluyentes, hay que tenerlos en cuenta como indicativos de superioridad.

La ventaja de los estudios de no inferioridad y de equivalencia, es que en el mismo estudio ya se define el valor delta considerado de relevancia clínica. En los de superioridad debemos estimarlo nosotros en base a los puntos antes mencionados.

Figura 1. Resultados hipotéticos de un estudio que compara un tratamiento activo frente a un placebo y utiliza como medidas la diferencia de eficacia (RAR). Se considera que la mínima RAR relevante clínicamente es del 20 %.

ES: Diferencia significativa estadísticamente. NS: No significativa estadísticamente.

Adaptado de Argimon JM Med Clin (Barc) 2002, 118:382-4.



C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.

Instrucciones:

El proceso se inicia con la identificación de los ensayos clínicos y estudios disponibles que aportan información para determinar si el fármaco evaluado es equivalente terapéutico a otro fármaco de referencia. Tras la selección de los estudios relevantes, se clasifican en función de su nivel y grado de evidencia. Clasificar según criterios de la tabla.

Tabla Niveles y grados de evidencia de equivalencia terapéutica.

Tipo de estudio		Niveles de evidencia	Grado de evidencia
“Evidencia”	ECAs de equivalencia y de No inferioridad	1	Elevado
“Estimación”	ECAs de superioridad sin relevancia clínica	2	Elevado
	ECAs de superioridad sin significación estadística	3	Moderado
	ECAs frente a comparador común	4	Moderado
	ECAs frente a comparadores diferentes	5	Bajo
	Estudios observacionales		
“Soporte”	Revisiones, GPC, recomendaciones, opinión expertos, juicio clínico	“soporte a niveles anteriores”	

ECAs: Ensayos Clínicos Aleatorizados.

Desde un enfoque práctico, los estudios que permiten determinar Equivalencia Terapéutica pueden agruparse en dos grandes grupos: aquellos que permiten *evidenciar* equivalencia y aquellos que permiten *estimar* equivalencia. La evaluación de la calidad y validez de los estudios modula el nivel de evidencia para determinar el grado de evidencia disponible: elevado, moderado, bajo o muy bajo.

De acuerdo con los estudios identificados, pasaremos a valorar la necesidad de aplicar los criterios y metodología definidos en la Guía ATE (ver apartado siguiente)

Para más información consultar:

Pinteño M, Martínez-López I, Delgado O. *Equivalentes terapéuticos: Concepto y niveles de evidencia. El Comprimido.com* 2006; nº 6: 14-18.
http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/EI%20Comprimido_n_6.pdf

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	59

Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. *Med Clin (Barc)* 2007; 129 (19): 736-45.

Ver **ANEXO B-4**. “La evidencia de equivalencia terapéutica. Concepto”. **Enlace**

C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)

Instrucciones:

Determinar si dos o más fármacos son alternativas terapéuticas equivalentes (ATE). De acuerdo con los estudios identificados en el punto anterior, podemos aplicar los criterios y metodología definida en la Guía ATE

Ref: Emilio Jesús Alegre Del Rey; Silvia Fénix Caballero, Rocío Castaño Lara, Francisco Sierra García, Esther Márquez Saavedra. Grupo GHEMA (Grupo hospitalario de evaluación de medicamentos de Andalucía). Guía ATE. Evaluación y posicionamiento de medicamentos como alternativas terapéuticas. 2012

Ver **Guía ATE completa como documentación de apoyo**. **Enlace**

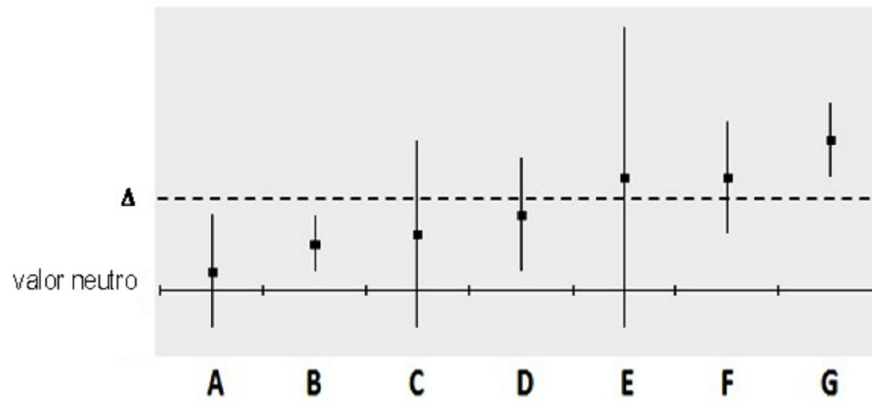
Aspectos relevantes de la Guía ATE:

Se consideran alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) a aquellos fármacos que se pueden utilizar indistintamente para el tratamiento de la mayoría de los pacientes que presentan una condición clínica determinada, sin que *a priori*, una vez consultada la mejor evidencia disponible, pueda esperarse un beneficio mayor y clínicamente relevante por la selección de uno u otro.

La declaración como ATE no siempre implica demostración de equivalencia terapéutica en un ensayo clínico con una comparación directa específicamente diseñada al efecto. Puede suceder que, en la mayoría de los pacientes, una vez considerada la mejor evidencia disponible, *no existan resultados objetivos que obliguen a decantarse por un fármaco o por otro en la decisión terapéutica*. En tal caso, entre dos tratamientos de similar beneficio esperado, es razonable utilizar el de menor coste para un aprovechamiento adecuado de los recursos, sin perjuicio de posibles excepciones justificadas en pacientes o grupos de pacientes concretos.

Los conceptos básicos en que se fundamenta la metodología desarrollada en la Guía ATE, son los de las tres tablas siguientes:

Tabla 1.
VALORES QUE PUEDE PRESENTAR LA DIFERENCIA Y SU IC95% CON RESPECTO AL Δ DE EQUIVALENCIA



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

- A. EQUIVALENTE (estadística y clínicamente).
- B. EQUIVALENCIA CLÍNICA (diferencia irrelevante).
- C. PROBABLE EQUIVALENCIA CLÍNICA.
- D. DIFERENCIA PROBABLEMENTE IRRELEVANTE.
- E. POSIBLE DIFERENCIA RELEVANTE.
- F. DIFERENCIA PROBABLEMENTE RELEVANTE.
- G. DIFERENCIA RELEVANTE. Existe diferencia y es clínicamente relevante. No son ATE

La clasificación de la tabla 1 se ha realizado teniendo en cuenta tres cuestiones:

- 1) Si existe diferencia significativa.
- 2) Si la medida de riesgo (RAR, RR, HR, OR, diferencia de medias o medianas) se sitúa dentro o fuera del intervalo de equivalencia.
- 3) Si el IC95% de la medida de riesgo queda incluido en el margen de equivalencia, lo sobrepasa parcialmente o queda totalmente fuera de él

TABLA 2,
INTERPRETACION DE LA DIFERENCIA

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

Tabla 3
POSICIONAMIENTO RECOMENDADO

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

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

Para más información consultar:

Ver Guía ATE completa en documentación de apoyo. [Enlace:](#)

5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

En este apartado del informe se presentarán de forma resumida los aspectos críticos que deben tenerse en cuenta para valorar la utilidad de un test de cribado (pruebas farmacogenéticas, biomarcadores...).

- Validez analítica de la prueba (precisión diagnóstica)
- Validez clínica de la prueba
- Utilidad clínica en la práctica habitual

Instrucciones:

Se presentarán de forma resumida los aspectos de mayor relevancia, de cada uno de los tres puntos:

- Validez analítica (precisión diagnóstica): La precisión con la que una característica particular puede ser identificada mediante una prueba.
- Validez clínica: fuerza de la asociación entre la variante y el resultado clínico. Ej: eficacia, reacciones adversas...
- Utilidad clínica: efectividad y seguridad de la intervención clínica implementada como un resultado de la prueba de cribado. Aquí se tendrán en cuenta aspectos más prácticos como la disponibilidad de la prueba y la gravedad de las reacciones adversas dentro del perfil de seguridad del fármaco.

Existen varias fuentes de información disponibles con contenidos específicos sobre farmacogenética.

Para más información consultar:

- PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org/>) es una fuente de conocimiento sobre farmacogenómica, que abarca la información clínica, incluyendo pautas de dosificación e información de fichas técnicas relacionadas con test genéticos, asociaciones de fármacos-genes clínicamente relevantes y relaciones genotipo-fenotipo.

- El Grupo de Trabajo EGAPP (<http://www.egappreviews.org/>) se estableció en 2005 para apoyar el desarrollo de un proceso sistemático para evaluar la evidencia disponible acerca de la validez y utilidad de las pruebas genéticas en la práctica clínica. Este grupo independiente y multidisciplinar prioriza y selecciona las pruebas, pone de manifiesto vacíos críticos de información y proporciona orientación sobre el uso apropiado de pruebas genéticas en determinadas situaciones clínicas.

Hay que realizar una lectura crítica de la información recogida en estas fuentes porque muchos de los test genéticos no tienen utilidad clínica, no son costo-efectivos o no se han testado en la población general.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

Para los medicamentos registrados desde hace años, las revisiones sistemáticas y metaanálisis serán la base de la evaluación.

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

En los metaanálisis suelen presentarse los resultados en forma de RR u OR. Seguir el esquema de presentación de resultados tal como se expone en la tabla 3.3. Se dispone de unas fórmulas para calcular el NNT a partir del RR o del OR en un metaanálisis.

Acceder a Calculadoras de NNT a partir de RR o de OR: [Enlace a página de calculadoras GENESIS](#)

Si hay varios metaanálisis o algún ensayo clínico posterior, resumirlos en una única tabla.

Referencia:					
Breve descripción del metaanálisis					
Nº de ensayos, Nº de pacientes.					
Criterios de inclusión y exclusión de los ensayos:					
Tratamiento grupo activo y Tratamiento grupo control:					
Resultados					
Variable evaluada en el metaanálisis	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR, RR u OR (IC 95%)**	P	NNT (IC 95%)*
Resultado principal -Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
Resultados secundarios de interés -Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
Resultados por subgrupos -Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
(*) IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05					
(**).Calculadora de RAR y NNT y sus IC 95 % de CASPe. Pulse aquí. Calculadoras de NTT a partir de RR o de OR:					
Enlace a página de calculadoras GENESIS					

Puede ser adecuado incluir una representación gráfica de los resultados del metaanálisis

Instrucciones:

Para la interpretación de los resultados del metaanálisis, de su validez y aplicación práctica se seguirá los mismos criterios de evaluación de un ensayo clínico:

- Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios.
- Aplicabilidad de los resultados a la práctica del hospital.
- Relevancia clínica de los resultados.

En cuanto a la validez, los metaanálisis se llevan a cabo combinando los resultados de estudios con diferentes protocolos sobre pacientes diferentes y con dosis de los medicamentos también en ocasiones diferentes. Los estudios presentan por tanto **heterogeneidad**. Es por ello importante valorar este aspecto y exponerlo.

Grado y tipo de de heterogeneidad, consistencia de los resultados. Estadístico I²

La variabilidad en los participantes, las intervenciones y los resultados estudiados se puede describir como diversidad clínica (algunas veces llamada **heterogeneidad clínica**), y la variabilidad en el diseño del estudio y el riesgo de sesgo se puede describir como diversidad metodológica (algunas veces llamada **heterogeneidad metodológica**).

La variabilidad en los efectos de la intervención que se evalúan en diferentes estudios se conoce como **heterogeneidad estadística** y es consecuencia de la diversidad clínica o metodológica, o ambas, entre los estudios. La heterogeneidad estadística se manifiesta en que los efectos de la intervención observados son más diferentes entre sí que lo que sería de esperar si se debieran sólo al error aleatorio (azar).

Test para medir la heterogeneidad estadística

Previamente hay que considerar hasta qué grado los resultados de los estudios son consistentes. Para ello hay que evaluar si el efecto de los distintos estudios se produce siempre en la misma dirección y si el tamaño del efecto es concordante. Es importante asegurarse de que no existe una *heterogeneidad clínica* tal que imposibilite la combinación de resultados.

La **heterogeneidad estadística** entre los estudios se determina considerando la similitud de las estimaciones puntuales, la extensión del solapamiento de los intervalos de confianza y los criterios estadísticos, como el test de heterogeneidad y el estadístico I^2 .

-La prueba de ji al cuadrado (χ^2 , o Chi²).

Evalúa si las diferencias observadas en los resultados son compatibles con el azar. Un valor de p bajo (o un estadístico ji cuadrado grande con respecto a sus grados de libertad) proporciona indicios de heterogeneidad en los efectos de la intervención (variación en las estimaciones más allá del azar). **P<0,10 indica que existe heterogeneidad y que no hay significación estadística.**

-El estadístico I^2 describe el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo (azar)

Una guía aproximada para su interpretación es la siguiente:

- 0% al 40%: pudiera no ser importante;
- 30% al 60%: puede representar heterogeneidad moderada*;
- 50% a 90%: puede representar heterogeneidad significativa*;
- 75% al 100%: heterogeneidad considerable*.

*La importancia del valor de I^2 observado depende de (i) la magnitud y dirección de los efectos y (ii) la fuerza de las pruebas de heterogeneidad (p.ej. el valor de p de la prueba de ji al cuadrado, o un intervalo de confianza para I^2).

Para más información consultar:

-Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en www.cochrane-handbook.org.*

-Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>*

-Nordmann AJ, Kasenda B, Briel M. *Meta-analyses: what they can and cannot do. Swiss Med Wkly. 2012 Mar 9;142:w13518. doi: 10.4414/smw.2012.13518. PubMed PMID: 22407741. Disponible en: <http://www.smw.ch/content/smw-2012-13518/>*

5.3.b Comparaciones indirectas (CI)

5.3.b.1 Comparaciones indirectas publicadas

En fecha xx/xx/xx se realizó búsqueda bibliográfica en Medline. Se dispone de xx ensayos comparaciones indirectas publicados y de xx network metanálisis o MTC.

En general, seguir el modelo de presentación de datos de la tabla siguiente (ver ejemplos de tablas resueltas en **instrucciones**):

Tabla 5.3.b.1 RESULTADOS DE LAS COMPARACIONES INDIRECTAS PUBLICADAS				
Variable principal estudiada	Intervención A / control	Intervención B/ control	RR/OR/HR/DM/RAR (IC 95%)	P (peso si metaanálisis)
RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN DIRECTA (en caso de que existan comparaciones directas)				
Variable principal estudiada	Intervención A/ control	Intervención B/ control	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA				
Se interpretan correctamente SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>				

Cómo se interpretaron:			
Se discutió la heterogeneidad	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	Dudoso <input type="checkbox"/>
Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación)	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	
Otros comentarios:			
Está justificada la comparación indirecta: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>			
Realizada por: Laboratorio fabricante	<input type="checkbox"/>	Patrocinada por laboratorio	<input type="checkbox"/>
Nombre:		Organismo independiente	<input type="checkbox"/>

El objetivo de la tabla 5.3.b.1.1 es facilitar la extracción de la información necesaria para valorar la similitud de las características de los EECC que se comparan, aspecto básico para la valoración de una CI publicada.

Tabla 5.3.b.1.1. Modelo general de tabla de resultados de comparaciones indirectas:				
Referencia:				
COMPARACIONES DE ECAs				
CI NO AJUSTADA	<input type="checkbox"/>	METANÁLISIS DE REDES DE TRATAMIENTOS	<input type="checkbox"/>	
CI AJUSTADA	<input type="checkbox"/>			
Medicamento A:				
Tipo de estudio, diseño, ref	Intervención A (N) (dosis, duración del tto)	Control(N) (dosis, duración del tto)	Características de los pacientes (edad, % M;V;....)	Duración del estudio (seguimiento)
ECA fase III, DC; R.....				
Medicamento B:				
Tipo de estudio, diseño, ref	Intervención B (N) (dosis, duración del tto)	Control(N) (dosis, duración del tto)	Características de los pacientes (edad, % M;V;....)	Duración del estudio (seguimiento)
Medicamentos	Medicamento A	Medicamento B	Medicamento C	
Nº de ensayos				
Nº de comparadores				
COMPARACIÓN DIRECTA: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>				
Tipo de estudio, diseño, ref	Medicamento A (N) (dosis, duración del tto)	Medicamento B (N) (dosis, duración del tto)	Características de los pacientes (edad, % M;V;....)	Duración del estudio (seguimiento)
MÉTODOS USADOS PARA REALIZAR LA COMPARACIÓN INDIRECTA				
Bucher	<input type="checkbox"/>	Bayesiano (Lu and Ades)	<input type="checkbox"/>	Frecuentista (Lumley)
No especificado	<input type="checkbox"/>	Otro	<input type="checkbox"/>	_____
¿Se especifica si se ajusta el sesgo? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO				

Ver **ANEXO A-6:** sección "búsqueda de referencias de comparaciones indirectas" [Enlace](#)

Instrucciones:

Los ensayos clínicos comparativos directos son el patrón de oro para la evidencia comparativa, siempre que tengan buena calidad metodológica pero no siempre están disponibles, por lo que para la toma de decisiones está creciendo el papel desempeñado por las comparaciones indirectas. Aunque es necesario evaluarlas e interpretarlas de forma crítica, para ello debemos preguntarnos si son apropiados los datos, si es correcta la metodología empleada y si son suficientes los datos comunicados.

RESUMEN DE RESULTADOS DE LA CI PUBLICADA. Nos podemos encontrar con diferentes tipos de CI: ajustadas simple, narrativas (sin validez), comparación de tratamientos mixtos, metaanálisis de redes de tratamiento (*Network meta-analysis*, metaanálisis de tratamientos múltiples o metaanálisis de tratamientos mixtos).

En general, seguir el modelo de presentación de datos de la tabla 5.3.b.1, que se incluye en el texto del informe.

VALIDEZ INTERNA Y APLICABILIDAD DE LA CI PUBLICADA. Para la evaluación de la validez y aplicabilidad de la CI, se dispone de listas de comprobación completas y de listas resumidas. Se recomienda cumplimentar tablas 5.3.b.1.2 y 5.3.b.1.3 (ver más adelante). Existen diferentes tipos de comparaciones indirectas:

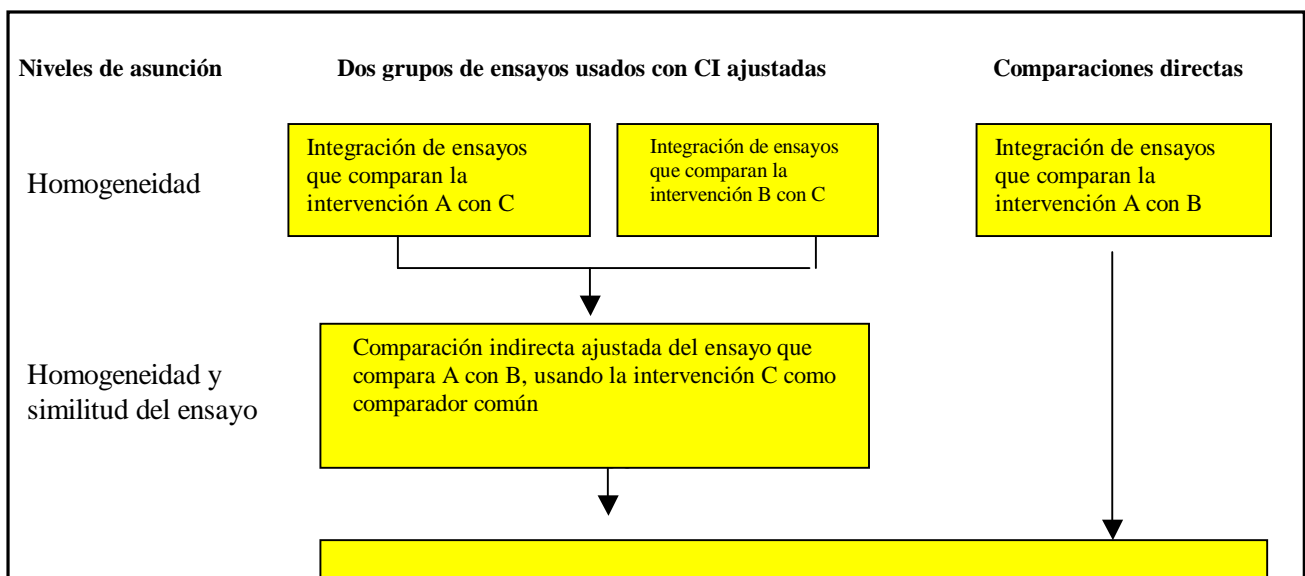
- Comparación indirecta no ajustada o naïve (unadjusted indirect comparison o naïve)
- Comparación indirecta "informal" o narrativa (informal indirect comparison)
- Comparaciones indirectas ajustadas (adjusted indirect comparison)
- Redes de tratamiento y metanálisis de múltiples tratamientos. Comparaciones indirectas ajustadas mixtas: Mixed treatment comparison (MTC), network meta-analysis o multiple-treatments meta-analysis –MTM-

La validez de las comparaciones indirectas está influenciada por la consistencia de la eficacia relativa de las intervenciones terapéuticas realizadas en los diferentes ensayos clínicos. La pérdida de poder conduce a un más amplio intervalo de confianza que en las comparaciones directas. Las comparaciones indirectas ajustadas ideales deben:

- incluir un efecto del tratamiento comparativo calculado adecuadamente con su IC
- basarse en ensayos de buena calidad
- basarse en ECAs similares

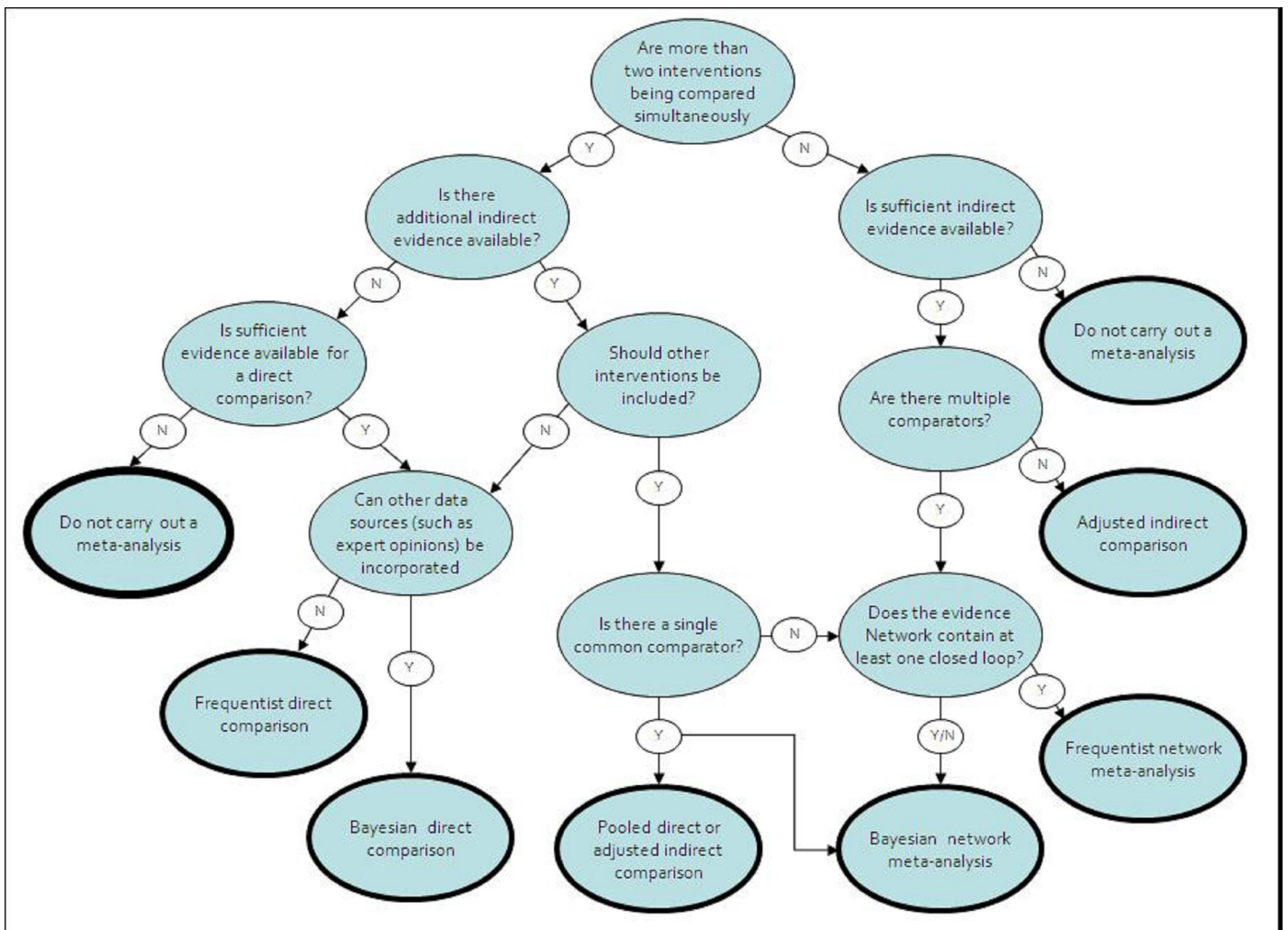
Asunciones básicas de las comparaciones indirectas:

- A) Asunción de Homogeneidad: similar al que se aplica en los metanálisis de ensayos clínicos en que se determina la heterogeneidad (significación estadística en tests Q de Cochrane o I²). Por el momento no existen tests estadísticos similares para las CI
- B) Asunción de Similitud (semejanza) desde dos perspectivas: similitud clínica en las características básicas de los pacientes que participan en los diferentes ensayos y similitud en la metodología empleada en los ensayos y similitud metodológica (en pacientes, características del estudio). Es decir, la asunción de semejanza es más probable cuando las características de los pacientes (edad, sexo, gravedad de la enfermedad, comorbilidades, tratamiento concomitante) y los métodos del estudio (sincronización, duración o dosis del tratamiento, medidas de resultados, seguimiento, pérdida de seguimiento) son similares (con riesgo basal similar en los brazos del comparador común).
- C) Asunción de Consistencia: se aplica cuando hay al mismo tiempo evidencias directas e indirectas. Al disponer de evidencia directa/indirecta puede haber resultados discrepantes, la consistencia o intercambiabilidad se refiere a que los resultados de las comparaciones directas e indirectas sean compatibles entre sí, es decir que ambos resultados tienen la misma dirección de sus efectos. Inconsistencia, por tanto, es conflicto entre evidencia directa e indirecta



Traducida de Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ. 2003;326:472

La consistencia es un sistema de relaciones entre las fuentes de evidencia. La heterogeneidad representa la variación en el mismo efecto del tratamiento entre los estudios y la inconsistencia en la evidencia es la discrepancia entre los diferentes tipos de comparaciones.



Tomada de: Use of Network Meta-analysis in Systematic Reviews. Agency for Healthcare Research and Quality. August 2012. Disponible en: http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/354/1238/Use-of-Mixed-Treatment_FinalReport_20121004.pdf

Análisis de validez interna de una comparación indirecta

Referencia de la comparación indirecta evaluada:

**Tabla 5.2.b.1.2
CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA**

	SI/NO	JUSTIFICAR
-¿Es adecuado el método utilizado para realizar la comparación indirecta? Rechazar comparaciones "naïve" realizadas con estimaciones puntuales derivadas de diferentes ensayos controlados o de los brazos activos de diferentes ensayos controlados		
-¿Se establece claramente cómo se realizó la búsqueda y la selección de los ensayos para la inclusión?		
-¿Se hace una descripción de los métodos de análisis/síntesis de la evidencia? Manejo de sesgos		
-¿Se analiza la homogeneidad de los ensayos y la estabilidad de los efectos? Todo los ensayos responden a la misma pregunta clínica en relación con el tipo de pacientes estudiado y los tratamientos comparados		
-¿Existe concordancia de los resultados? El resultado es el mismo independientemente de la cadena de comparaciones usadas para obtenerlo		
-Si existe una comparación directa ¿se observa consistencia en los resultados?		
-Interpretación de los resultados. ¿Permiten obtener conclusiones claras? Analizar diferencias significativas en los riesgos basales y las respuestas en el grupo placebo		
-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

Análisis de Aplicabilidad de la comparación indirecta

Tabla 5.3.b.1.3 CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el/los comparadores? ¿Es el tratamiento del comparador común adecuado en nuestro medio?		
¿Son importantes clínicamente los resultados?		
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?		
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes? Generalización de los hallazgos (Población de pacientes en los ensayos y entre los ensayos)		
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?		
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		

Ejemplos tablas CI:

Ford JA, et al. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. BMJ. 2012 Aug 13;345:e5182. doi:10.1136/bmj.e5182.				
Comparación de BvITV frente a RvITV				
Variable principal estudiada	BvITV / Láser	RnITV /Láser	OR (IC 95%)	P (peso si metaanálisis)
% pacientes con una mejora de más de 2 líneas (10 letras) en la MAVC en la escala ETDRS	Bevacizumab sólo: 21/77(27%) Láser: 6/73(8%)	Ranibizumab sólo: 60/152 (39%) Láser: 19/148 (12,8%)	0,95 (0,23-4,34)	
INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA				
Se interpretan correctamente SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>				
Cómo se interpretaron: Se discutió la heterogeneidad SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> Dudoso <input type="checkbox"/>				
Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación) SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>				

Otros comentarios: Se incluyeron 5 ECAs con un seguimiento de 6-12 meses y un comparador común (múltiple tratamiento con láser). Suficientemente similares para efectuar la CI. Debido a que fueron estudios pequeños el intervalo de confianza fue muy amplio. Si el intervalo de confianza al 95% cruzaba la línea de no efecto el resultado se interpretaba como no significativo (Según autores). En general la heterogeneidad fue superior en los estudios de ranibizumab

Está justificada la comparación indirecta: Si NO Dudoso

Realizada por: Laboratorio fabricante Patrocinada por laboratorio Organismo independiente

Nombre: Health Services Research Unit, University of Aberdeen; Warwick Evidence, Division of Health Sciences, Warwick Medical School, Coventry. UK

Tabla 12. Resultados de los estudios incluidos en la comparación indirecta de Ford et al:

COMPARACIONES DE ECAs					
CI NO AJUSTADA	<input type="checkbox"/>	METANÁLISIS DE REDES DE TRATAMIENTOS		<input checked="" type="checkbox"/>	
CI AJUSTADA	<input type="checkbox"/>	COMPARACIÓN DE TRATAMIENTOS MIXTOS		<input type="checkbox"/>	
Medicamento A: Bevacizumab (BvITV)					
Ref, tipo de estudio, diseño, nº ojos (pacientes) País	Intervención A (N) (dosis, duración del tto)	Control(N) (dosis, duración del tto)	Variable principal	Características de los pacientes (Edad, % M;V;...)	Duración del estudio (seguimiento)
BOLT study Michaelides et al 2010 ECA, SC; R; unicéntrico, n=80 (80) (2 publicaciones) UK	1,25 mg BvITV (n=42) semanalmente, durante 6 semanas (nº inyecciones, rango 3-9)	Láser (n=38) Aplicación mensual (rango 1-4)	Diferencia en la media de la MAVC a los 12 meses	EMCS con al menos 1 tto previo con láser 64,2±8,8 años M/H: 31/69 % 90% DM 2 MAVC media basal= 55,2 letras GCR medio basal= 494,65 µm	12 meses Seguimiento 2 años
Sohelian et al 2009 ECA, DE; unicéntrico, n= 150 (129) (2 publicaciones) Irán	<u>Grupo 1:</u> 1,25 mg BvITV (n=50) (retratamiento en intervalos de 12 semanas si está indicado) + láser simulado. <u>Grupo 2:</u> 1,25 mg BvITV + 2 mg TIV (n=50) (retratamiento en intervalos de 12 semanas si está indicado) + láser simulado. Retratamiento en 14 ojos y 3er tto en 3 ojos	Láser + inyección simulada (retratamiento en intervalos de 12 semanas si está indicado) (n=50) Retratamiento en 3 ojos y 3er tto en 1 ojo	Diferencia en la media de la MAVC (logMAR) a los 6 meses	EMCS sin tto previo 61,26±6 años M/H: 47%/53% (ojos) MAVC media basal= 0,66 log MAR GCR medio basal= 333,33 µm	6 meses
Medicamento B: Ranibizumab (RnITV)					
Ref, tipo de estudio, diseño, nº ojos (pacientes) País	Intervención B (N) (dosis, duración del tto)	Control(N) (dosis, duración del tto)	Variable principal	Características de los pacientes (edad, % M;V;...)	Duración del estudio (seguimiento)
RESTORE study 2011 ECA fase III, DC; R; multicéntrico internacional, n= 345 pacientes Europa, Turquía, Canadá y Australia	<u>Grupo 1:</u> RnITV 0,5 mg (mensual durante 3 meses, retratamiento según necesidad) + láser simulado (n=115). <u>Grupo 2:</u> RnITV 0,5 mg (mensual durante 3 meses, retratamiento según necesidad) + láser (mensual, según necesidad) (n=118).	Láser (mensual, según necesidad) + inyección simulada (n=110)	Promedio del cambio medio, desde el mes 1 al 12 en comparación con la basal, en la MAVC	63,5 ±8,75 años M/H:41,84/58,16% AV media basal= 63,5 letras GCR medio basal= 418,5 µm	12 meses
READ-2 study Nguyen et al 2009 ECA fase III, DC; R; multicéntrico internacional, n= 126 pacientes US 2 publicaciones	<u>Grupo 1:</u> 0,5 mg RnITV en los meses 0, 1, 3 y 5 (n=42). <u>Grupo 2:</u> 0,5 mg RnITV en los meses 0, 3 + láser en los meses 0 y 3 1 semana más tarde que Rn (según necesidad) (n=42). Después de 6 meses, retratamiento si cumplen criterios: Rn 1 cada 2 meses y láser cada 3 meses	Láser en los meses 0 y 3, según necesidad (n=42).	Cambio medio entre el valor basal y a los 6 meses en la MAVC (en el segundo estudio se amplió hasta los 24 meses)	62 años M/H: 59/41 % MAVC media basal= 26,0 letras (20/80) GCR medio basal= 229,65 µm	6 meses 2º publicación 2 años

DRCR.net 2010 ECA fase III, DC; R; multicéntrico, n= 854 (691) EEUU 2 publicaciones	Grupo 1: 0,5 mg RnITV con retratamiento según necesidad + láser temprano. (n=187). Grupo 2: 0,5 mg RnITV con retratamiento según necesidad + láser diferido. (n=188). Grupo 3: 4 mg TIV con retratamiento según necesidad + láser temprano. (n=186).	Láser temprano + inyección simulada (n=293).	Cambio medio entre el valor basal y al año de tto en la agudeza visual	63±10 años M/H: 44/56% MAVC media basal= 65,7 letras GCR medio basal= 386,5 µm	12 meses
Medicamentos	Medicamento A: BvITV		Medicamento B: RnITV		
Nº de ensayos	2		3		
Nº de comparadores	1 (láser)		1 (láser)		
COMPARACIÓN DIRECTA: SI <input type="checkbox"/> NO <input checked="" type="checkbox"/>					
En espera de los resultados de ensayos comparativos en EMD ver Anexo II					
MÉTODOS USADOS PARA REALIZAR LA COMPARACIÓN INDIRECTA					
Bucher <input type="checkbox"/>	Bayesiano (Lu and Ades) <input checked="" type="checkbox"/>	Frecuentista (Lumley) <input type="checkbox"/>			
No especificado <input type="checkbox"/>	Otro <input checked="" type="checkbox"/> Dias				
¿Se especifica si se ajusta el sesgo? <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> NO SÉ <input checked="" type="checkbox"/> NO					

Para más información consultar:Ver **ANEXO A-6:** sección "Búsqueda de referencias de comparaciones indirectas" [Enlace](#)Ver **ANEXO B-5:** "Comparaciones indirectas conceptos." [Enlace](#)Ver **DOCUMENTO DE APOYO:** Lista de comprobación de CI.**5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia**

En general, seguir el modelo de presentación de resultados de la tabla siguiente:

Tabla 5.3.b.4 COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)				
	Eventos tto / Nº de pacientes (n1/N)	Eventos control / Nº de pacientes (n2/N)	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
REFERENCIA 1. Variable estudiada Med 1 vs Comp				
REFERENCIA 2. Variable estudiada Med 2 vs Comp				
Comparación indirecta ajustada				
	RR/OR/DM/DR/HR (IC 95%)			p
Variable estudiada Med 1 vs Med 2				

-Software ITC Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. Requiere descargarla [Pulse aquí](#)
-Calculadora de Joaquín Primo [Pulse aquí](#).

Instrucciones:

Se recomienda emplear el método Bucher de CI ajustadas. En general, seguir el modelo de presentación de resultados de la tabla 5.3.b.2.1

Como apoyo para realizar la CI propia, podemos utilizar la tabla siguiente donde se describen los resultados y características de los ensayos o metaanálisis de los cuales partimos para realizar la CI. (Tabla 5.3.b.2.2). Esta tabla se incluirá opcionalmente en el texto del informe o como anexo al final del mismo.

Tabla 5.3.b.2.2 Comparación indirecta (Características de los estudios seleccionados)						
	Diseño del estudio	Medidas de eficacia	Duración	Tipo Pacientes	Resultados grupo control	Dosis
Ref 1 Med1 vs comp						
Ref 2 Med 2 vs Comp						

En la columna 1 incluir los ECA o metaanálisis de los medicamentos y comparadores comunes que vamos a considerar. Como mínimo debe existir comparabilidad de las poblaciones y similitudes metodológicas

VALIDEZ INTERNA Y APLICABILIDAD DE LA CI DE ELABORACION PROPIA

Ver listas de comprobación del apartado anterior

Para más información consultar:

Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. *Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
Disponible en: <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/884>

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

5.4.1 Guías de Práctica clínica

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional
Otros países

5.4.3 Opiniones de expertos

5.4.4 Otras fuentes.

Instrucciones:

En general exponer de forma breve y resumida y sólo los puntos más relevantes que nos puedan ser de utilidad para el posicionamiento terapéutico.

5.4.1 Guías de Práctica clínica: La descripción de problema de salud y su tratamiento ya han sido descritos en el apartado 3, en que se incluyen las GPC publicadas de referencia. Sólo incluir en este apartado y de forma breve las GPC que hayan incorporado al fármaco objeto de evaluación y exponer el posicionamiento terapéutico del mismo.

Ver en **ANEXO A-2 "Búsqueda de Guías de Práctica clínica"**

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

A nivel nacional

Realizadas por centros de documentación de CCAA, Hospitales y Agencias de Evaluación de Tecnologías. Ver instrucciones de búsqueda.

Otros países

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	72

De especial interés informes del NICE (Inglaterra y Gales), CADTH (Canadá), SMC (Escocia), NPS-RADAR (Australia), NHS (London New Drugs Group), MTRAC (Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee), Alemania (IQWiG)....

Ver en **ANEXO A-7** “Evaluaciones previas del medicamento realizadas por organismos independientes”

5.4.3 Opiniones de expertos

Los editoriales publicados en las revistas, la mayoría de las veces en el mismo número en que se ha publicado el ensayo clínico pivotal, también son de gran interés. Las cartas al editor nos ayudan a la revisión crítica

Ver en **ANEXO A-8** “Opiniones de expertos”

5.4.4 Otras fuentes. Ejemplo: Micromedex.

Consultar página de génesis:

<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/enlacesinteres/index.html>

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.**6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica**

Descripción de la búsqueda bibliográfica: estrategia y resultados de la misma.

Instrucciones:

En función de la novedad del medicamento evaluado (o su comparador) puede ser necesario buscar información adicional sobre efectos adversos (meta-análisis, estudios de cohortes, series de casos, etc.), por lo que, al igual que en el análisis de eficacia, es necesario reseñar la estrategia de búsqueda y las bases de datos en las que se ha buscado.

Ver en **ANEXO A-10 "búsqueda de referencias sobre seguridad"**

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

En los estudios realizados hasta la comercialización, los efectos adversos más frecuentes son xxxx . y los más graves xxxxx.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco xxxx en xxx pacientes para la indicación xxxx al menos expuestos durante x meses (o año) en estudios controlados. Entre ellos se presentan diferencias significativas, en los casos siguientes: xxxxx

Referencia:					
<i>Breve descripción del ensayo y diseño</i>					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-Breve descripción variable	%	%	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)
-Calculadoras/programas en web GENESIS: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Enlaces/Calculadoras.htm>

Instrucciones:

Presentar en el apartado 6.1b el perfil general de seguridad

Recomendación 1:

Si se dispone de pocos ensayos pivotaes, se pueden reproducir los datos de seguridad del tratamiento en estudio respecto al control. Pueden obtenerse del informe EMA/FDA o del ensayo publicado. Otra opción es basarse en la ficha técnica, que suele presentar un resumen del perfil de seguridad.

Bases: En ficha técnica del producto consta una lista de los efectos adversos detectados del nuevo medicamento en los ensayos clínicos precomercialización. Hay que tener en cuenta que el diseño y el cálculo del tamaño de la muestra de un ensayo clínico se realizan según su objetivo principal, que en la mayor parte de los casos es demostrar una mayor eficacia. El tamaño de la muestra no suele definirse para determinar diferencias en efectos adversos.

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	74

Cuando sea posible se expondrán el RAR y el NNH o NND con sus IC 95%, siempre y cuando las diferencias sean significativas ($p < 0,05$). Para su cálculo emplear mismo sistema de cálculo que para la eficacia. Ver calculadoras.

Recomendación 2:

Los efectos adversos se comunican (según las últimas *Summary of Product Characteristics*, SPC) por aparatos y únicamente con la caracterización de la frecuencia estipulada, ya no aparecen los porcentajes reales del ensayo clínico, que aparecen únicamente en la discusión científica.

Interpretación:

- Muy frecuentes >1/10 pacientes
- Frecuentes >1/100 pacientes y <1/10 pacientes
- Poco frecuentes >1/1000 pacientes y <1/100 pacientes
- Raras >1/10.000 pacientes y <1/1000 pacientes
- Muy raras < 1/10.000 pacientes

Además, las *reacciones adversas identificadas* (frecuencia mayor que placebo) deben figurar en el texto: las más frecuentes, las más graves y siempre que las haya, o al menos hayan sido declaradas, las irreversibles. La relación completa de reacciones adversas debe figurar en un anexo.

La gravedad de las reacciones adversas se hará de acuerdo con la clasificación del National Institute of Health (<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>).

Recomendación 3

En la tabla de seguridad incluir la comparación con control con su frecuencia, gravedad y reversibilidad (si procede) de la siguiente forma:

1. Organizar las reacciones adversas identificadas por aparatos/enfermedad (MedRa) o síntoma
2. Efectos adversos en datos de laboratorio
3. Dependencia o abuso si procede
4. Uso de fármacos de rescate si procede
5. Abandonos por acontecimientos adversos

Recomendación 4:

Puede ser útil la información acerca del LHH (*Likelihood to be Helped versus Harmed* = probabilidad de ser ayudado frente a la de ser dañado) calculado a partir del NNT del resultado principal y del NNH de la reacción adversa más grave o relevante: $LHH = (1/NNT)/(1/NNH)$.

Su sentido es el del número de pacientes que beneficiaremos por cada paciente perjudicado con cierto efecto adverso. P. ej., un fármaco A usado en prevención de mortalidad cardiovascular tiene un NNT de 20 pero tiene un NNH para hemorragias gastrointestinales de 100, ambos valores en comparación con el fármaco B. Su LHH será de $(1/20)/(1/100) = 5$, lo que significa que por cada 5 muertes cardiovasculares evitadas produciremos 1 hemorragia gastrointestinal.

Esta información puede ser de gran utilidad para el apartado de posicionamiento terapéutico y conclusiones.

Sierra F. *Evidence-Based Medicine (EBM) in practice: Applying Number Needed to Treat and Number Needed to Harm*. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (8):1661-3.
<http://www.nature.com/ajg/journal/v100/n8/pdf/ajg2005299a.pdf>

Recomendación 5

Incluir si procede comentario sobre *reacciones adversas potenciales* (efectos de clase) y *falta de datos*

6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Mismo esquema que punto 5.2.

El objetivo de seguridad xxxxx es un objetivo definido en la metodología del ensayo. Los resultados globales y por subgrupos se exponen en la tabla, en los que cabe destacar xxxx

Referencia:					
Breve descripción del ensayo y diseño					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)
Resultado principal de seguridad -Breve descripción variable	% (N)	% (N)	% (IC95 : x% a x%)		X (x a x)
Resultados de seguridad por subgrupos					
-En subgrupo 1	%(n1)	%(n1)	%(IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-En subgrupo 2	%(n2)	%(n2)	%(IC95 : x% a x%)		X (x a x)
-En subgrupo 3 etc	%(n3)	%(n3)	%(IC95 : x% a x%)		X (x a x)

(*) IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$ (**).n1, n2,n3 tamaño de cada subgrupo
Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. [Pulse aquí.](#)

Instrucciones:

El apartado 6.2 se desarrollará solo en el caso de que los objetivos del ensayo (sea principal o secundario), incluyan algún aspecto de seguridad. Ejemplo: riesgo hemorrágico en caso de los antitrombóticos. Se presentarán resultados de forma similar al apartado de eficacia.

6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

- Evaluaciones previas por organismos independientes
 - A nivel nacional
 - Otros países
- Opiniones de expertos
- Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia

Instrucciones:

Ver en [ANEXO A-10 "búsqueda de referencias sobre seguridad"](#)

Revisar alertas de farmacovigilancia:

- AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>
- EMA *European database of suspected adverse drug reaction reports. Base de datos de la EMA con las notificaciones de sospechas de efectos adversos de los medicamentos autorizados a nivel europeo.* <http://www.adrreports.eu/>
- FDA MedWatch información de la FDA sobre seguridad y programa de notificación de efectos adversos: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>
- Butlletí groc. http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bgindex_e.asp
- Boletines de farmacovigilancia. Otros <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/FARMACOVIGCENTROSYBOL.htm>

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	76

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos, insuficiencia renal, etc.

Contraindicaciones

Interacciones

Monitorización de efectos adversos: pruebas a realizar, frecuencia de revisión, etc.

Instrucciones:

Describir si puede ser significativo en relación a los medicamentos para la misma indicación.

Consultar ficha técnica

Ministerio: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (buscar por principio activo y luego por nombre comercial).

EMA:

http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=W00b01ac058001d124 (Apartado European Public Assessment Reports)

Notas

En bastante ocasiones hay nuevos medicamentos con indicación aprobada en pacientes adultos, pero no en pediatría (Ej: Azitromicina inyectable), por lo que de incluirse el medicamento en GFT, no podrá sustituir de forma completa al más antiguo. Deberá seguir disponiéndose de ambos en la GFT.

En otras ocasiones las interacciones (Ej: Voriconazol) pueden ser un punto relevante para la decisión sobre condiciones de uso del fármaco. Las limitaciones prácticas para garantizar el uso correcto de un fármaco que presenta riesgos potenciales importantes si su uso es generalizado, pueden ayudar a decidir sobre la idoneidad de incluirlo en la GFT.

Es interesante conocer los aspectos relacionados con la monitorización de efectos adversos, en especial si suponen diferencias con los tratamientos estándar o de comparación, y deben ser tenidos en cuenta a la hora de la evaluación económica (p.ej. anticoagulantes orales).

7. AREA ECONÓMICA**7.1 Coste tratamiento. Coste incremental**

El coste incremental por paciente es la diferencia entre el coste del tratamiento por paciente de una alternativa y el coste del tratamiento por paciente del tratamiento de referencia

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
	medicamento		
	Medicamento A Presentación	Medicamento B Presentación	Medicamento C Presentación
Precio unitario (PVL+IVA) *			
Posología			
Coste día			
Coste tratamiento completo o tratamiento/año			
Costes directos asociados **			
Coste global *** o coste global tratamiento/año			
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia			

* Se refiere al coste de la forma farmacéutica (vial, jeringa, comprimido...). Para informes de un hospital, valorar precio del medicamento según ofertas, precios de acuerdo marco, concurso centralizado, etc. En medicamentos de uso en el medio ambulatorio prescripción habitual por receta, emplear el PVP+IVA

**Costes directos asociados: Son costes que podemos considerar además del coste del medicamento estudiado. Por ejemplo otros medicamentos adicionales requeridos, pruebas de monitorización y laboratorio, pruebas de cribado (farmacogenética, biomarcadores...), material de infusión o manejo de complicaciones. Se tendrán en cuenta cuando sean relevantes.

***Suma del coste del tratamiento completo + costes directos asociados. En oncología el coste global se calculará según la media del nº de ciclos recibido (mediana si media no disponible) hasta progresión con cada medicamento.

****Diferencia de coste global respecto al fármaco evaluado

Como alternativas en columnas se pueden incluir opciones no medicamentosas cuando son relevantes.

En caso necesario se pueden añadir más filas, por ejemplo, añadir una fila del coste por unidad de tiempo relevante, ej. el coste/ciclo en tratamientos de quimioterapia en oncología. Esta fila se recomienda añadirla entre el coste por día y el coste del tratamiento completo.

Instrucciones**Costes directos del medicamento y costes directos asociados:**

-Comparación con la terapia de referencia a dosis usuales. Si las dosis usuales no coinciden con las utilizadas en el ensayo clínico del que luego se van a sacar los datos de eficacia para hacer el coste-eficacia incremental, conviene indicarlo en la tabla y calcular el coste con las dosis del ensayo clínico también para poder después utilizar estos datos en el análisis de coste-eficacia incremental.

-Si el empleo del fármaco implica un uso de recursos asociados importantes se tendrán en cuenta como **costes directos asociados** farmacológicos (ejemplo manejo de RAMs, como terapia antiemética en la comparación de dos citostáticos), los costes de monitorización del tratamiento (ejemplo INR de los anticoagulantes), costes de laboratorio, costes de hospitalización, de personal, costes de cribado sistemático y pruebas farmacogenéticas. En ocasiones es posible sacar el consumo de recursos asociados de los datos de los ensayos clínicos o de la práctica asistencial, pero para poder incluirlos tenemos que poder cuantificarlos en las diferentes alternativas que estamos valorando para no penalizar una de las alternativas y no otras (Ejemplo: ver tabla Palifermina).

Respecto a los costes unitarios, se dispone de la base de datos de eSalud de Oblikue (requiere suscripción), <http://www.oblikue.com/inicio.htm>

-El punto de vista del análisis de base será el del **sistema sanitario o del hospital**. Por ello en principio no se incluyen costes indirectos (ej. pérdida de productividad del paciente). Solamente en el caso de que el impacto en los costes indirectos sea muy relevante para la elección del tratamiento de forma separada se hará también el análisis incluyendo los costes indirectos siempre y cuando se puedan calcular, al menos de una forma aproximada, y hay que ser conscientes de que los resultados son después difíciles de comparar con los estudios en los cuales no se consideran los costes indirectos.

¿PVL+IVA o precios ofertados, de acuerdo marco o concurso?

-En general se emplearán los precios **PVL+IVA** oficiales para el hospital como **base** para realizar las comparaciones. En medicamentos de uso en el medio ambulatorio prescripción habitual por receta, emplear el PVP+IVA

-Sin embargo dado que la decisión es a nivel de un hospital específico, en este apartado se podrán incluir los datos de **precios ofertados o negociados** en el momento de redacción del informe, y que el estudio económico sea más real y válido para la toma de decisiones en nuestro centro. En este caso se recomienda indicar ambos precios, e indicar con qué precio se han hecho los cálculos restantes, ya que el precio de las ofertas puede no ser mantenido en el tiempo.

EJEMPLO: Tabla con costes asociados sacados de los datos del ensayo clínico

Spielberger R, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers.			
<i>Otros resultados relacionados con eficacia-seguridad</i>			
	Palifermin (N =106)	Placebo (N =106)	p
Uso de Nutrición Parenteral total (% pacientes)	31%	55%	< 0,001
Días totales con Nutrición Parenteral Total	459	761	
Requerían NPT por mucositis	11%	43%	
Días totales con NPT en pacientes que requirieron NP por mucositis	158	569	
Uso de opioides en mg de morfina (mediana (rango))	212 (0-9418)	535 (0-9418)	< 0,001
Pacientes con neutropenia febril	75%	92%	< 0,001 (IC 95% de la diferencia 7-27)
Infecciones hematológicas	15%	25%	

	Palifermina	No tratamiento de mucositis
Precio unitario (PVL+IVA) *	781,5 €/ vial de 6,25 mg	0
Posología	60 mcg/kg/día x 6 dosis	0
Coste tratamiento completo	4689 €	0
Costes asociados aproximados		
Nutrición parenteral	4,33 días x 60 €/día = 259,8 €	7,18 días x 60€/día = 430,8€
Neutropenia febril (coste antibióticos)^a	75% (0,75 x 350 €) = 262,5€	92% (0,92 x 350€) = 322 €
Infección hematológica (coste antibióticos)^a	15% (0,15 x 350 €) = 52,5 €	25 % (0,25 x 350 €) = 87,5 €
Morfina	212 mg X 1€ = 212€	535 mg X 1 € = 535 €
TOTAL costes asociados	787€	1375 €
Coste global	5476€	1375€
Coste incremental (diferencial)	4100€	

^aCostes por paciente calculados multiplicando la probabilidad que tiene el paciente de sufrir el efecto por el coste de los antibióticos

7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone de xx estudios farmacoeconómicos publicados de los cuales xx comparan el fármaco evaluado con placebo y xx con el fármaco xx. De estos xx son estudios de coste-utilidad (ref ...) y xx estudios de otro tipo, especificar (ref ...)

Utilizar una tabla para cada estudio

Referencia			
-Tipo de estudio:			
- Fuente de datos: ensayo clínico, estudio observacional, modelo de Markov...			
- Perspectiva:			
- Población del escenario base (datos clínicos del ensayo X):			
- Variables principales de resultado:			
- Horizonte temporal:			
- Costes incluidos en el estudio:			
- Cálculo de costes (GRDs, e-Salud,...):			
- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud.:			
- Valores de utilidad considerados:			
- Análisis de sensibilidad:			
-Conflicto de interés:			
COSTES (1)	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos (2)
Coste del fármaco (3)	xx €	xx €	Coste incremental del fármaco xx €
Coste total del paciente (4)	xx €	xx €	Coste incremental por paciente xx €
EFFECTOS (1)	Fármaco A	Fármaco B	Incrementos (2)
AVGs ganados	xx AVGs	xx AVGs	Incremento AVGs por paciente xx AVGs
AVACs ganados	xx AVACs	xx AVACs	Incremento AVACs por paciente xx AVACs
Utilidad calculada (5)	xx	xx	--
RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL(1)			CEI
Caso base			€/ AVG ó €/ AVAC
Otros escenarios de interés			€/ AVG ó €/ AVAC
(1) Presentar los datos expuestos en la publicación. Si en las publicaciones se dispone de otro tipo de resultados o evaluaciones, la tabla se adaptará a los mismos.			
(2) Diferencia entre fármaco A y fármaco B			
(3) Coste del tratamiento con el fármaco de estudio y con el fármaco de referencia presentados en el estudio			
(4) Coste global de los recursos de cada opción presentado en el estudio			
(5) Relación AVACs/AVGs			

Otros estudios publicados: Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados.

Realizar breve resumen narrativo del resultado del caso base y presentar los principales resultados derivados de los análisis de sensibilidad

Instrucciones:

Observación 1

Ver estrategia de búsqueda de los estudios publicados en **ANEXO A-11** la sección "búsqueda de referencias de estudios económicos"

Observación 2

Forma de expresar los resultados

La extracción de datos y la forma de tabularlos facilita su interpretación y la posterior adaptación para realizar nuevas estimaciones en función de cambios en los costes. De especial interés para determinar el posible impacto en el CEI derivados de utilizar diferentes costes del medicamento.

Para comparar el coste efectividad incremental derivado de la aplicación de diferentes terapéuticas cuyos datos de eficacia se miden en variables también diferentes, se tiene que usar una variable de resultados en salud que a la vez recoja todos los resultados en salud y que sea común a todos los campos de la salud, y ésta es el **AVAC** (años de vida ajustados de calidad, QALY en inglés). Cuando no se dispone se utilizan otras variables por ejemplo los **años de vida ganados**, pero esta unidad tiene la desventaja de no incorporar un resultado en salud de los pacientes como es la calidad de vida.

El resultado final de los estudios de coste utilidad en que se comparan dos opciones, suele presentarse en forma de ganancias en AVAC, aumento en costes y valor resultante del CEI: euros/AVAC. Ver ejemplo en tabla siguiente:

Resultados del análisis coste efectividad del caso base revisado, incorporando correcciones y enmiendas identificadas por el ERG (Evidence Review Group) *							
	Mejor cuidado de soporte		Ipilimumab		Incrementos		Coste efectividad incremental**
	Coste por paciente	AVACs por paciente	Coste por paciente	AVACs por paciente	Coste por paciente	AVACs por paciente	Coste por AVAC ganado
NICE €*	13.563,2	0,7043	109.000,1	1,5066	95.436,9	0,8022	118.961,9
*Ref: Dickson R, Boland A, Bagust A, Blundell M, Massey G, Dundar Y, Davis H and Marshall E. Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma: A Single Technology Appraisal. LRIG, The University of Liverpool, 2011. http://www.nice.org.uk/nicemedialive/12092/56688/56688.pdf							
**Aplicando el valor de conversión de 1 libra = 1,23 €							

Cuando la evaluación económica es de una fuente de referencia (ejemplo NICE, SIGN) y cumple requisitos de calidad, puede ser conveniente reproducir esta tabla en el informe de evaluación (Ejemplo de la tabla anterior extraído del informe de evaluación GENESIS de Ipilimumab en melanoma)

Observación 3

Revisión crítica y aplicabilidad de los estudios farmacoeconómicos publicados

Los estudios farmacoeconómicos publicados se revisarán tanto para valorar la calidad del estudio en sí mismo (validez interna) y el grado de aplicabilidad de sus resultados a nuestro hospital (validez externa), como para orientar la realización de nuestros propios estudios. Un aspecto importante es también valorar la robustez de los resultados, es decir, estudiar el **análisis de sensibilidad** del estudio.

Aspectos básicos a tener en cuenta para poder asumir hasta qué punto los resultados del estudio son aplicables en nuestro medio:

- Costes aplicados: tipos y valores monetarios.
- Comparador adecuado.
- Perspectiva desde la que se hace el estudio.
- El horizonte temporal (en general cuanto más largo es el horizonte temporal del estudio más ganancia habrá en AVACs y más probable es que el CEI no traspase el umbral).
- Tasas de descuento aplicadas tanto a los costes como a los resultados en salud.
- Valores de utilidad aplicados en los diferentes estados de salud.
- Plausibilidad del modelo: árboles de decisión, modelos de Markov.
- Probabilidades aplicadas a los modelos de decisión.
- Valores de umbral monetarios para considerar el tratamiento coste-efectivo.
- Análisis de sensibilidad realizado.

Estos puntos deberán evaluarse para poder determinar la validez y aplicabilidad del estudio farmacoeconómico a nuestro ámbito.

Validez interna

Existen numerosos check-list para realizar esta valoración, por ejemplo se recomiendan:

Recomendaciones y listas guía	Referencia
De referencia	
Recomendado en España	Lopez Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, Carcía-Altés A, Gisbert R, Mar J, Puig-Junoy J. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Informes de evaluación de tecnologías sanitarias SESCS 2006/22 (Gac

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	81

	<i>Sanit.2010;24(2):154-170</i> http://scielo.isciii.es/pdf/qs/v24n2/especial1.pdf
Drummond	<i>Drummond et al. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford medical publications. 3rd edition. 2005</i>

Para más información consultar:

Otras guías de interés:

CHEC. Evers S et al. *Criteria list for assessment of methodological quality of economic evaluations: consensus on health economic criteria. Int J Health Technol Assess in Health Care 2005; 21:240-245*

El BMJ publicó en 1996 una lista guía muy utilizada, incluso actualmente:

Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. BMJ. 1996 Aug 3;313(7052):275-83.

Check-list específicos para un modelo:

Soto J. Health economic evaluations using decision analytic modeling. Principles and practices- Utilization of a checklist to their development and appraisal. Int J Health Technol Assess in Health Care 2002; 18:94-111

Philips Z. Et al. Review guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. Health Technol Assess 2004; 8(36):iii-iv, 1-158.;

Sculpher M et al. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. Pharmacoeconomics 2000; 17:461-477

Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition. Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre(KCE). 2012. KCE Report 183C. D/2012/10.273/54
https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_183C_economic_evaluations_second_edition_0.pdf

En la página de la Universidad de York (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm>) se recogen un gran número de evaluaciones publicadas que han sido revisadas críticamente.

Aunque de todas las listas guía, la de Drummond es la más extendida, la comparación entre diferentes listas guía demuestra que influye más en el resultado el evaluador que la lista guía que se utilice.

Validez externa:

La validez y, sobre todo la aplicabilidad a nuestro medio, suelen ser limitadas, debido a la existencia de diferencias entre países o entre diferentes lugares de un mismo país en cuanto a estrategias terapéuticas, organizaciones sanitarias, utilización de recursos, costes unitarios. La orientación promocional y otros sesgos pueden ser también importantes.

A la hora de poder aplicar los datos del estudio a nuestro entorno es importante que nos aparezcan los datos desglosados porque puede ser que nos sirva una parte y no otra y nos interesa también que aparezca qué parámetros han identificado en el análisis de sensibilidad que tienen más impacto en los resultados y por lo tanto en un cambio de decisión. Así podremos valorar si estos parámetros son similares en nuestra población a los del estudio y por lo tanto podemos esperar conclusiones similares o no.

En este apartado tenemos que justificar si creemos que se pueden extrapolar los datos a nuestro entorno y por qué, y si se pueden solo extrapolar algunos datos, cuáles y por qué.

Para más información consultar:

Ortega A: Posibilidad de generalizar los resultados de una evaluación económica. Farm Hosp. 2003; 27(4): 205-9

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	82

http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=13118806&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=121&ty=28&accion=L&origen=elsevier&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=121v31n6a13118806pdf001.pdf

Umbral y coste efectividad incremental aceptable.

En España: El criterio para recomendar la adopción o rechazo de una intervención sanitaria en función del coste efectividad incremental no está definido. En la mayoría de estudios publicados en nuestro país los autores recomiendan la adopción de la intervención cuando dicha cifra está por debajo de **30.000 euros /AVAC**

Ref: Sacristán, Oliva et al ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? Gac Sanit 2002;16:334-43

Puig-Junoy J, Peiró S. De la utilidad de los medicamentos al valor terapéutico añadido y a la relación coste-efectividad incremental. Rev Esp Salud Pública 2009; 83: 59-70
http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/vol83/vol83_1/RS831C_5_9.pdf

En el NICE: umbral de referencia **20.000-30.000 libras /AVAC**. Situaciones:

- < 20.000 libras /AVAC: Tecnología aceptada, supone un uso eficiente de los recursos del NHS.
- 20.000 - 30.000 libras /AVAC: se presta especial atención al nivel de incertidumbre asociado con la estimación, a si se definen correctamente los cambios en calidad de vida proporcionados por la nueva tecnología y a su naturaleza innovadora
- > 30.000 libras /AVAC: uso no eficiente de los recursos del NHS, menor probabilidad de recomendación de la tecnología.

Criterios para situaciones terminales “End-of-life” (EoL)

NICE estableció en 2009 unas recomendaciones sobre los valores umbrales aceptables para los medicamentos que se indican para tratamientos en el final de la vida (EoL). La razón de CEI que el NICE acepta para los tratamientos que cumplen criterios EoL es superior al del resto de tecnologías: entre **40.000£ a 50.000£ por AVAC ganado (En euros: 50.200 € a 62.800 € aproximadamente)**. Si no se cumplen los criterios EoL, debería tomarse el valor umbral normal de los 20.000-30.000 libras/AVAC

Criterios EoL (deben cumplirse todos):

- Esperanza de vida de los pacientes a tratar < 24 meses.
- Aumento de la supervivencia > 3 meses (respecto al tratamiento del NHS actual).
- Inexistencia de tratamientos alternativos con beneficios comparables disponibles en el NHS.
- El tratamiento está indicado para poblaciones de pacientes pequeñas (< 7.000 pacientes/año)*

* Para el número de pacientes se tendrán en cuenta todas las indicaciones del fármaco.

Si se cumplen los criterios EoL:

Se estima cuál sería el peso adicional que habría que dar a los AVAC ganados, para que el ICER del fármaco disminuya hasta el umbral considerado coste efectivo para el NICE. Se reflexiona sobre la magnitud de dicho peso adicional. El Comité decide si dicho PESO es de una magnitud razonable, para hacer su recomendación.

También puede considerarse el impacto de dar mayor peso a los AVAC obtenidos en las últimas etapas de enfermedades terminales, con el supuesto de que el período de prolongación de la supervivencia se experimenta en plena calidad de vida similar a la de un individuo sano de la misma edad

Además, los comités de evaluación tendrán que estar convencidos de que las estimaciones de la extensión de la vida son robustas y se puede demostrar o inferir razonablemente de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global (teniendo en cuenta los ensayos

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	83

comparativos y la revisión de la eficacia), y de que las hipótesis utilizadas en el modelado de casos de referencia económica son objetivas, plausibles y robustas

Para más información consultar:

Criterios EoL:

NICE. Update report on the application of the 'end-of-life' supplementary advice in health technology appraisals. Carole Longson, Director, Centre for Health Technology Evaluation Peter Littlejohns, Clinical and Public Health Director. Ref 09/55. July 2009
<http://www.nice.org.uk/media/835/8E/ITEM7EndOfLifeTreatments.pdf>

Corbacho Martín B, Pinto Prades J. L. (2012). Impacto de los criterios para situaciones terminales en la evaluación de fármacos oncológicos. Documento de trabajo 2012/2. Cátedra de economía de la salud: Dr. D. José Luis Pinto Prades. Universidad Pablo de Olavide, Sevilla.
http://www.upo.es/cades/export/sites/catedra-economia-salud/galerias/Publicaciones/Criterios_para_situaciones_terminales_en_la_evaluacion_farmacos_oncologicos.pdf

Valores umbral otros países:

Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Threshold values for cost-effectiveness in health care Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2008. KCE reports 100C (D/2008/10.273/96) https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20081027396.pdf

7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
Variables continuas							
		VARIABLE evaluada	Eficacia de A	Eficacia de B	Diferencia de eficacia (IC95%)	Coste incremental	CEI (IC95%)
Referencia x	Principal		Ef A unidades	Ef B unidades	Ef A – Ef B = D (D inf-D sup)	A-B	(A-B) / D (A-B) / D inf (A-B) / D sup
	Subgrupo 1						
	Subgrupo 2						
Referencia y	Principal						
	Subgrupo 1						
	Subgrupo 2						

Los datos de eficacia se extraen del apartado 4.1 y las de coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Interpretación: Según los datos del estudio xx y el coste del tratamiento, por cada año de vida ganado (etc.) el coste adicional estimado es de xx €, aunque también es compatible con un CEI entre xx € y xx €.

Coste Eficacia Incremental (CEI)						
Variables binarias						
Referencia	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (A-B)	CEI (IC95%)
Referencia x	Principal	xxxx	xxxx	N (Ninf-Nsup)	(A-B)	(A-B) x N (A-B) x N inf (A-B) x N sup
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					
Referencia y	Principal					
	Subgrupo 1					
	Subgrupo 2					

Se presenta el resultado de CEI base según el NNT calculado en el apartado 5.2 y del coste incremental o diferencial del apartado 7.1

Interpretación: Según los datos del estudio xx y el coste del tratamiento, por cada paciente adicional que se cure, viva, (etc) el coste adicional estimado es de xx €, aunque también es compatible con un CEI entre xx € y xx€.

Análisis de sensibilidad en el que se comprueba el impacto sobre el CEI de las variables sobre las que existe incertidumbre en el cálculo inicial

Coste Eficacia Incremental (CEI)			
Análisis de sensibilidad			
Variable	Rango de variación	CEI máximo	CEI mínimo
IC95% del resultado			
Coste del fármaco			
Duración de tratamiento			
Mediana de ciclos (onco)			
Costes de monitorización			

En este apartado se pueden eliminar filas de la tabla si no son relevantes e introducir tantos factores como se considere oportuno, sobre todo aquellos en los que exista una mayor incertidumbre (ver instrucciones).

Instrucciones

En relación a las tablas, permiten presentar el CEI partiendo de los datos del apartado 5.2 (Eficacia) y del apartado 7.1 (Coste incremental o diferencial).

En general se presentará el resultado del CEI según el resultado principal del ensayo pivotal. Son preferibles las variables finales como supervivencia o supervivencia corregida por calidad de vida; si no se dispone de ellas, analizar con la variable más relevante o analizar con varias. Según el interés de la evaluación pueden calcularse datos adicionales:

El esquema permite presentar en líneas diferentes:

- CEI de subgrupos
- CEI procedentes de datos de eficacia de más de un ensayo.

Análisis de sensibilidad por ejemplo respecto a:

- Basados en los IC95% del NNT del apartado 7.1 para variables binarias o en el IC 95% de la variable de resultado de las variables continuas
- Costes incrementales basado en PVL+IVA o con descuentos ofertados
- Costes incrementales calculados con diferentes rangos de dosis. Cuando existen diferentes posibles pautas posológicas para los pacientes, para el cálculo basal deberemos utilizar las dosis utilizadas en el ensayo clínico del que vamos a sacar los datos de resultados de eficacia, porque para esa pauta habremos obtenido los resultados que estamos usando. Si cambiamos las dosis los resultados pueden cambiar.
- Cálculos con diferentes rangos de recursos consumidos diferentes al fármaco o costes unitarios de estos recursos consumidos.

Observación 1: Tipos de variables en el análisis de CEI

La mejor forma de expresar los resultados sería como coste-efectividad incremental midiendo los resultados en salud como **años de vida ajustados por calidad (AVAC)**. Sin embargo esta variable de resultado en salud es muy difícil que esté disponible cuando se evalúan los fármacos y por ello nos vemos obligados a usar otras variables de resultado.

Son **preferibles las variables de resultado finales**, como los años de vida ganados, que las variables intermedias como porcentaje de pacientes que responden, porcentaje de pacientes controlados, etc. Pero sin embargo, muchas veces sólo disponemos de estas últimas. Estas sólo

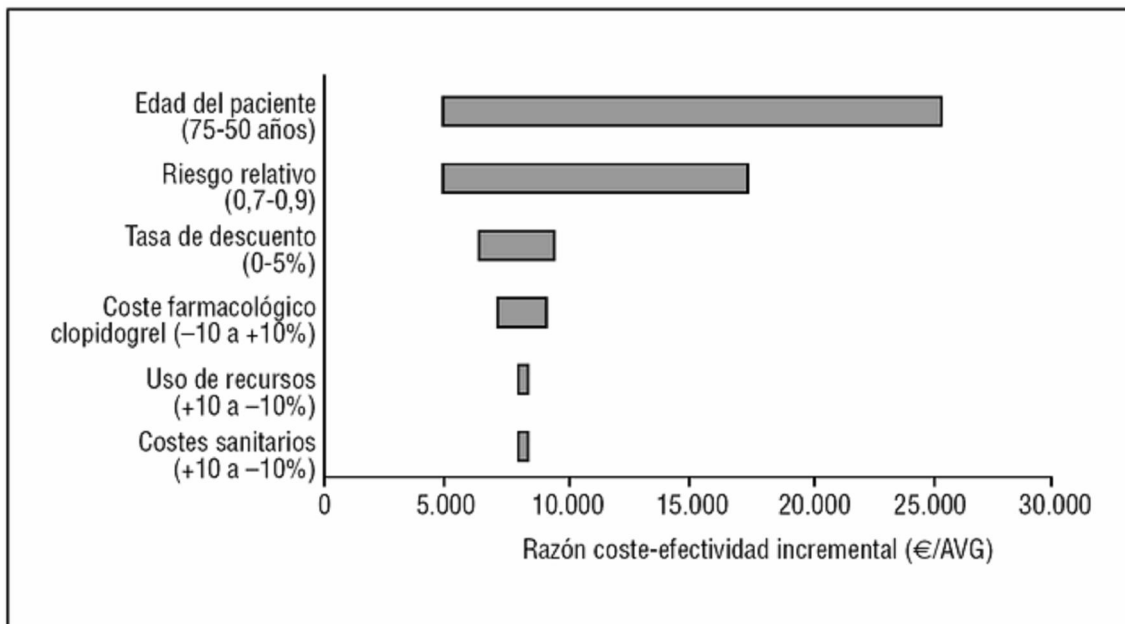
tienen sentido si se pueden relacionar con las variables finales. Generalmente esto ocurre para el registro del medicamento porque si no sería difícil que las pudieran haber utilizado como resultado de un ensayo clínico. Lo que puede ser más difícil es encontrar una relación numérica (ej. una ecuación o un conjunto de ellas) que relacione el resultado intermedio con el resultado final. Pero si existiera ésta es de utilidad ya que nos permitiría transformar el resultado intermedio en resultado final, ej: coste por año de vida ganado o coste por AVAC y así poder utilizar un criterio uniforme para evaluar la eficiencia independientemente del sector de la sanidad que estemos tratando. En muchas ocasiones éstas son difíciles de conseguir o modelar en el poco tiempo que disponemos y nos vemos obligados a utilizar resultados intermedios con la limitación importante que ello tiene al tomar las decisiones porque no se pueden comparar campos diferentes de la salud y a lo más que llegamos es a considerar si nos parece “razonable” o no un determinado coste incremental por una unidad de efectividad adicional.

Observación 2: Análisis de sensibilidad

Lo adecuado sería hacer un **análisis de sensibilidad probabilístico** haciendo variar a todas las posibles variables que pueden cambiar a la vez en todo su posible rango de valores y estimar la curva de aceptabilidad para decir qué probabilidad existe de que el CEI quede por debajo de un valor umbral. Este análisis se podría hacer con el programa DATA de Treeage o con Excel, pero requeriría anteriormente crear el modelo e introducir los datos de las variables en el modelo.

Esto puede ser complicado para realizarlo con todos los fármacos, por lo que al menos deberíamos hacer el **análisis de sensibilidad univariante**, variando cada variable por separado entre sus posibles valores y así tener una idea de entre qué posibles valores estará el CEI. En el análisis de sensibilidad univariante puede ser interesante realizar el análisis del peor y mejor escenario y el del valor umbral.

Los resultados pueden presentarse también como un diagrama de tornado que permite visualizar fácilmente los factores clave y la variabilidad del CEI. Ejemplo:



Observación 3: Variables binarias. Fórmulas para el cálculo del CEI

El CEI es el coste que supone el conseguir una unidad de efecto adicional sobre la salud, al cambiar de una alternativa a la siguiente.

Cálculo del coste eficacia incremental (variables binarias)

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	86

Coste Eficacia incremental = (Coste por paciente de opción A – Coste por paciente de opción B) / (Eficacia de A – Eficacia de B).

En el caso de tener variables binarias, habitualmente lo calculamos a partir del NNT y su IC 95%. La eficacia se expresa en probabilidad y no en porcentaje.

Y la fórmula es equivalente a:

Coste Eficacia incremental = NNT x (Coste por paciente de opción A – Coste por paciente de opción B)

Observación 4: Variables continuas

En el caso de **variables continuas** (ejemplo medianas de tiempo de supervivencia), no puede calcularse el NNT y el CEI se referirá a la variable de eficacia que se estudió. Los datos de eficacia se transformarán en unidades que nos sean útiles para la evaluación, por ejemplo para cálculo de CEI en base a la variable de meses adicionales de supervivencia expresarlo en años de vida ganados de supervivencia (AVG).

Cuando se utilizan datos de supervivencia global (SG) o supervivencia libre de progresión (SLP), la recomendación más extendida en la **literatura es utilizar la media y la diferencia de medias** entre los grupos comparados, siempre que esté disponible, puesto que nos da una idea más aproximada de la diferencia del área bajo las curvas y por tanto del beneficio global en la población. En el NICE se utilizan generalmente las estimaciones de medias de los parámetros de supervivencia en las evaluaciones económicas (tales como los costos y la calidad de vida relacionada con la salud).

En el análisis coste-efectividad se intenta maximizar el bienestar social como suma del bienestar de cada individuo y por eso buscamos maximizar la suma de AVACs en toda la población (por ello se recomienda la media).

En los ensayos de oncología publicados muchas veces la **media y sus diferencias no están disponible y se presenta las diferencias de medianas**, que utilizamos como base para el cálculo de nuestras estimaciones. Es probable que las medias sean superiores a las medianas, aunque como hacemos diferencias entre ellas, la diferencia de medias puede ser mayor, menor o igual a la diferencia de medianas. Es necesario ser consciente que se trata de una extrapolación.

Ver también sección **“Variables “time to event”. Mediana del tiempo de supervivencia”**

Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. European Journal of Cancer. 42 (2006) 2867–2875

Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available from http://www.nicedsu.org.uk/NICE%20DSU%20TSD%20Survival%20analysis_finalv2.pdf

Observación 5: Bases del cálculo del CEI según datos propios.

- En un **primera aproximación** solo calculamos el coste eficacia incremental en base al coste de adquisición del medicamento y los datos de eficacia del ensayo clínico pivotal. Deberá tenerse en cuenta el análisis de sensibilidad y estimar entre qué límites son válidos o esperables los cálculos realizados. En esta aproximación no se tienen en cuenta los costes asociados farmacológicos o no farmacológicos

- Una **segunda aproximación** es añadir al coste del medicamento los costes directos asociados. Pueden ser costes asociados farmacológicos (ejemplo terapia antiemética en fármacos oncológicos) o costes asociados no farmacológicos.

Una opción es basarnos en las estancias generadas por cada opción. El *Coste eficacia incremental* en esta segunda aproximación puede contemplar el **coste de adquisición del medicamento + coste de la estancia en el hospital**. En muchos ensayos clínicos pivotaes o en publicaciones paralelas de los mismos se presentan resultados que se dan a conocer para los dos medicamentos que se comparan en el ensayo: duración de la estancia en unidades de hospitalización. Dentro de los costes sanitarios directos, el coste por estancia en unidad convencional y el coste por estancia en UCI, son conocidos y suman el coste hospitalario derivado del tiempo de personal médico y sanitario y resto de recursos empleados en el cuidado del paciente. Este dato suele ser conocido y estar disponible en los sistemas de información de los hospitales. Si no disponemos de datos reales propios de coste por estancia, podemos emplear los de la base de datos eSalud de Oblikue de costes sanitarios, que define un estándar y unos valores límites para la mayoría de procesos sanitarios. Dicha base es la que se emplea como referencia en España. Tiene el inconveniente que es privada y los datos no son de acceso libre.

- **Análisis farmacoeconómico completo.** Lo deseable sería disponer de estudios farmacoeconómicos completos, realizados desde la perspectiva de nuestro sistema de salud, aplicando nuestros costes y nuestras utilidades. Y con valores umbral de coste efectividad por AVAC que fueran de referencia para nuestro ámbito.

Mientras ello no sea factible con los recursos y perspectiva con que se plantean los informes GENESIS, existe la posibilidad de realizar aproximaciones, aplicando nuestros datos en base a modelizaciones desarrolladas por grupos independientes de referencia como por ejemplo las publicadas por el NICE. En la medida que los recursos propios y la colaboración con expertos lo permitan, es una vía factible para que la toma de decisiones se realice en base a análisis económicos de calidad y perspectivas idóneas. Ver apartado siguiente sobre evaluaciones económicas publicadas.

- **Análisis por subgrupos.** A pesar de las limitaciones, con el análisis de los resultados de los subgrupos, lo que podemos hacer es calcular el *Coste eficacia incremental* por subgrupo. Los resultados de los ensayos clínicos que ofrecen datos suficientes permiten indicar el medicamento en aquellos pacientes que se ha demostrado un beneficio significativo con un *Coste eficacia incremental* aceptable. Esta estratificación es el primer paso para incorporar esos conceptos en las guías y protocolos terapéuticos.

- **Otras aproximaciones.** También puede ser de interés aplicar diferentes costes del medicamento (precios negociados, costes monitorización, etc) y de los demás costes sanitarios asociados al tratamiento. Además si disponemos de datos propios para estimar un resultado esperado más próximo a la efectividad, podemos aplicarlos y compararlos con los datos de eficacia del ensayo clínico de referencia.

7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

En caso de variables binarias:

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual				
Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	NNT	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	C	A x B	A/C
Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, el NNT y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.				

Interpretación. Se estima que durante un año serán tratados un total de xx pacientes con el nuevo fármaco. El coste anual adicional para el hospital será de xxxx euros. El número estimado de pacientes que obtendrán beneficio durante el periodo de un año será de xx (definir variable evaluada en el ensayo pivotal)

Coste anual adicional para el hospital:

Impacto estimado sobre el presupuesto de los servicios. Servicio de xxxx: Impacto global y sobre % del presupuesto: xxxx

Calcular el impacto presupuestario con diferentes escenarios para distintos posicionamientos.

Instrucciones

Debemos estimar el número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital durante un periodo, por ejemplo de un año. Para ello se parte de la información y registros disponibles, estimación realizada en la solicitud de inclusión, junto con las indicaciones y condiciones de uso previstas del nuevo medicamento. Así obtenemos el gasto adicional previsto en el hospital a partir de la introducción del nuevo fármaco, así como los beneficios esperables sobre la salud de los pacientes durante el mismo periodo de tiempo, por ejemplo un año

Estimar el impacto económico y resultados sobre la salud nos ayuda a dimensionar cuales serán los costes y beneficios esperables sobre la salud en un ámbito concreto (ejemplo nuestro hospital) y en un tiempo concreto (ejemplo un año), por lo tanto nos ayuda a dimensionar lo que aporta el nuevo medicamento.

En ocasiones el impacto estimado se debe realizar por servicios, de interés sobre todo para estimar si puede afectar de forma importante el presupuesto de dicho servicio y tenerlo previsto a nivel de seguimiento presupuestario.

En caso de variables continuas:

Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anual

Nº anual de pacientes	Coste incremental por paciente	Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados	Impacto económico anual	Unidades de eficacia anuales
A	B	D unidades	A x B	A x D

Nota: Pueden añadirse más filas, para expresar los resultados por subgrupos de pacientes o si se restringen las condiciones de uso. En este caso serán diferentes el nº anual de pacientes, la diferencia de eficacia y por tanto el impacto económico anual y las unidades de eficacia anuales.

7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

ESTIMACION DEL IMPACTO EN EL AREA				
Medicamento	PVP envase	Dosis día (DDD)	Coste DDD	Diferencia coste DDD
A				d
B				
IMPACTO ECONOMICO DE SUSTITUIR A POR B				
Total de DDD B durante año: N . Diferencia de coste por DDD: d				
Impacto económico en 1 año de la sustitución total: N x d				
Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5%: (Nxd) x 5 %				

Instrucciones:

Para tratamientos de prescripción al alta en los que el coste más relevante es el ambulatorio, se hará una estimación del impacto anual de la posible inducción.

Para ello se calculará la diferencia en el coste medio por DDD del posible medicamento sustituido, se calculará el coste por DDD del nuevo medicamento y se hallará la diferencia en coste por DDD. Se multiplicará la diferencia de coste por el nº total de DDD consumidas al año (estimación del

impacto de la sustitución total) y por un porcentaje pequeño, por ejemplo 5%, de las DDD totales (estimación de una pequeña inducción).

EJEMPLO DE LA ESTIMACIÓN DEL IMPACTO EN EL ÁREA

MEDICAMENTO	PVP ENVASE	DOSIS DIA	COSTE DDD	DIFERENCIA COSTE DDD
A	44,9 €	1 g cada 24 h	4,5 €	2,96 €
B	6,17 €	500/8 h	1,54 €	

IMPACTO ECONOMICO DE SUSTITUIR A POR B
 Total de DDD B (1500 mg) durante año: 676.109
 Diferencia de coste por DDD: 3 €
 Impacto económico en 1 año de la sustitución total: $3 \times 676.109 = 2.028.327$ €
 Impacto económico en 1 año de la inducción de un 5% : $3 \times 33.805 = 101.415$ €

Ref: Rosario Santolaya Pagina SEFH Informe técnico para la evaluación de los medicamentos

Para realizar esta estimación son necesarias dos condiciones:

- Conocer el consumo del fármaco de referencia en DDD en el área para la indicación concreta objeto de evaluación
- Comprobar que la DDD establecida para el fármaco de referencia es la dosis usual para la indicación concreta objeto de evaluación

Se puede consultar la base de datos del "Nomenclator Digitalis" para valores de DDD:

<http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/nomenclatorDI.htm>

7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Sólo cumplimentar en informes de referencia de GENESIS

De forma similar al punto 7.3 y con el método allí descrito, y siempre que se disponga de datos a nivel de grandes áreas sanitarias, a nivel de comunidad autónoma o a nivel nacional, puede realizarse una estimación global del impacto económico de interés para gestores y para la priorización de recursos.

Datos de prevalencia e incidencia para estimación de candidatos potenciales a recibir el nuevo tratamiento, ver apartado 3 de este informe. Describir distintos escenarios en función de las diferentes condiciones de uso.

Algunos puntos clave en el análisis de impacto presupuestario (AIP):

A) Objetivo de análisis claro: Describir claramente la población diana del análisis y si está justificado definir subgrupos de análisis. Describir claramente si el tratamiento sustituirá total o parcialmente a las opciones actualmente disponibles o se trata de un tratamiento añadido al estándar habitual.

B) Variables de impacto escogidas: Deben proceder de las fuentes con un mayor nivel de evidencia disponible y permitir una evolución del impacto económico del nuevo tratamiento. Ej: coste farmacológico, hospitalizaciones, utilización de EPO.

C) Costes relevantes: Además de lo expresado en el apartado 7.1 de cálculo de costes, para el AIP es muy importante que estos variables sean competencia del decisor del presupuesto afectado. En la realidad existe un aislamiento presupuestario (efecto silos) que hace que la introducción de un nuevo fármaco no tenga en cuenta ahorros en otro ámbito. Ej: asistencia social, transporte en ambulancia o pérdidas de productividad...

D) Dinámica de la población y la implantación estimada del nuevo fármaco: Describir claramente el volumen y la evolución esperada de la población diana. Para ello, indicar la proporción de población diana que se prevé utilizará el fármaco inicialmente y/o en los primeros 2-3 años de su introducción.

E) Consideraciones generales: Intentar elaborar un modelo sencillo, transparente y claramente reproducible que nos permita estimar el impacto económico del nuevo fármaco en diferentes situaciones y bajo diferentes supuestos de decisión (ej: diferentes precios de adquisición, selección de subgrupos de alto beneficio) que puedan Mostar la influencia de la incertidumbre en el análisis.

Ref: Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. Value Health. 2007 Sep-Oct;10(5):336-47.

8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA.

Instrucciones:

Desarrollar especialmente este apartado en caso de que la eficacia, seguridad y/o eficiencia sean comparables, si existen pruebas de diferencias entre eficacia y efectividad, o existen aspectos de conveniencia claramente diferenciales entre el medicamento evaluado y sus alternativas.

8.1 Descripción de la conveniencia

-Características del medicamento relacionadas con la administración, posología, disponibilidad, aceptabilidad por el **paciente** que influyen en el cumplimiento terapéutico.

-Características del medicamento relacionadas con circuito de **farmacia** (almacenamiento, preparación,...) o del **médico**.

8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

Incluir en este apartado ÚNICAMENTE datos de estudios que reflejen un impacto directo de la conveniencia en la efectividad y/o eficiencia del tratamiento. Ej: pauta/vía de administración que facilita adherencia al tratamiento y mejora resultados clínicos del tratamiento.

Hacer constar si se dispone de algún estudio que mida la conveniencia y su impacto. Exponer sus resultados

9. AREA DE CONCLUSIONES.

9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

A) Aspectos clínico-terapéuticos

- Beneficio clínico comparado: eficacia/efectividad, seguridad/tolerabilidad, inconvenientes del tratamiento actual y necesidades no cubiertas.
- Subgrupos de pacientes con beneficios/riesgos diferenciales frente a la media
- En caso de beneficios y riesgos cuantificables se recomienda calcular el LHH = $(1/NNT)/(1/NNH)$
- Otra posibilidad es calcular beneficios y riesgos por 1000 pacientes tratados.

B) Aspectos relacionados con la evaluación económica

- Coste eficacia incremental e impacto presupuestario

Instrucciones:

Sumario de la información contenida en los anteriores apartados del informe:

A) Aspectos clínico-terapéuticos

En caso de beneficios y riesgos cuantificables calcular el LHH = $(1/NNT)/(1/NNH)$, o beneficios y riesgos por 1000 pacientes tratados

Ejemplos (Informe GENESIS de Ticagrelor 2012):

Estimación de la relación **beneficio/riesgo de ticagrelor por cada 1000 pacientes tratados.**

- Según los **datos globales** del ensayo PLATO; por cada 1000 pacientes tratados con ticagrelor en vez de con clopidogrel se evitarán 10 muertes por causas vasculares y 11 IM no fatales, pero se producirán 15 hemorragias de las cuales 7 serán sangrados graves no relacionados con CBAC, 61 pacientes padecerán disnea y en 5 deberá suspenderse el tratamiento por dicho motivo.
- En los **pacientes con SCA e intervencionismo planificado** por cada 1000 pacientes tratados con ticagrelor en vez de con clopidogrel se evitarán 8 muertes por causas vasculares, 13 IM y 10 trombosis de stent, pero se producirán 18 hemorragias mayores o menores no relacionados con CBAC.

Otra forma de valorar la **relación beneficio/riesgo es mediante el LHH** (*likelihood to be helped versus harmed*) que define el número de pacientes que se beneficiarán de un tratamiento por cada paciente perjudicado, y se calcula como $LHH = (1/NNT)/(1/NNH)$; en nuestro caso, el valor sería:

- Datos globales:** $(1/56)/(1/142) = 2,5$, es decir, por cada 2,5 pacientes que obtuvieran un resultado primario de eficacia (muerte de origen cardiovascular + IM + ictus) tendremos 1 que paciente sufriría un sangrado mayor no relacionado con CBAC.
- En los **pacientes con SCA e intervencionismo planificado:** $(1/61)/(1/57) = 0,9$ es decir, por cada 0,9 pacientes que obtuvieran un resultado primario de eficacia (muerte de cualquier origen + IM + ictus) tendremos 1 paciente que sufriría un sangrado mayor o menor no relacionado con CBAC

B) Coste, coste-eficacia incremental e impacto presupuestario.

Resumen del apartado de evaluación económica. En su caso propuestas concretas de precio de adquisición del medicamento (en base a valores umbral de coste utilidad por AVAC, criterio EoL u otros) y de uso eficiente.

Ejemplos (Informe GENESIS de Ipilimumab 2012):

Incluso reconociendo el papel que ipilimumab puede desempeñar en el tratamiento del melanoma metastásico, su desfavorable relación coste efectividad incremental (CEI) obliga a buscar fórmulas de financiación alternativas. Desde este punto de vista, pueden realizarse varias aproximaciones:

a) Aumento (relativo) de la efectividad

Cuando hablamos de aumento *relativo* de la efectividad englobamos dos aspectos podemos considerar, por ejemplo, la aplicación del tratamiento a subgrupos de pacientes en los que el beneficio clínico sea máximo. De esta forma se mantienen los costes (numerador) pero se consigue disminuir el CEI al aumentar las unidades de efectividad (denominador).

b) Disminución del coste de adquisición

Si se aceptan los parámetros NICE descritos previamente para los medicamentos oncológicos usados en situaciones terminales (ver tabla anterior) y respetamos los AVAC originales, es posible calcular el precio de venta para que el coste por AVAC se sitúe entre 49.200 € y 61.500 € (valores según umbral EoL): El precio por vial de 200 mg de ipilimumab (IVA incluido) debe situarse entre xxxx € y xxxx €.

c) Programas de riesgo compartido

La implementación de programas de riesgo compartido, en los que el coste es proporcional los "éxitos" del tratamiento al obtener un descuento en los pacientes no respondedores.

9.2 Decisión

-La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: Ver GUIA GINF
Identificar si la propuesta incluye la retirada de la GFT de otros fármacos

Instrucciones:

Clasificación de las solicitudes Guía GINF versión 3.0

Las solicitudes se clasificarán según el procedimiento descrito en esta misma página y emitiendo una decisión según el cuadro de la página siguiente.

- Una ausencia total de datos, o datos insuficientes en los apartados más importantes (preguntas 1,2,3,17 y/o Tabla apartado B) pueden considerarse excluyente, dado que implica la ausencia de algún requisito fundamental y prácticamente obliga a desestimar la solicitud, incluyéndose en la **Categoría A-1**. Si la solicitud se considera relevante, la comisión podrá requerirle más información o las modificaciones necesarias para garantizar que se cumplen los requisitos básicos y ser reevaluada.
- Si la indicación para la que se solicita el fármaco es tratada de forma ambulatoria, el fármaco no es de Uso Hospitalario (pregunta 5) **y no es precisa su administración durante la hospitalización**, se clasificará como **Categoría A-2**
- Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detecta ausencia de ensayos clínicos, o ensayos con problemas metodológicos importantes, o ensayos sin resultados clínicamente relevantes, se clasifica en **Categoría B-1**.
- Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) se detectan ensayos clínicos de calidad en los que existen resultados clínicamente relevantes que informan de un peor perfil de eficacia/seguridad del nuevo fármaco frente a la alternativa actualmente existente en el hospital se clasifica en **Categoría B-2**.
- Si en las preguntas relativas a la eficacia, efectividad y seguridad (Apartado B) no hay criterios para la elección entre el nuevo fármaco o las alternativas y tampoco existe diferencia en el perfil de coste efectividad, el nuevo fármaco puede considerarse equivalente terapéutico a las terapias ya existentes y se clasifica en **Categoría C**. Esta decisión puede venir motivada por dos situaciones:
 - ✓ Existen ensayos clínicos comparativos con la alternativa en los que se demuestra equivalencia terapéutica
 - ✓ O BIEN existen resultados clínicamente relevantes en ensayos paralelos de cada alternativa frente a un tercer comparador cuya metodología, población de estudio, variable de resultado y otras características relevantes son similares

Las condiciones de mercado y las implicaciones que pueda tener la inclusión o no de la nueva alternativa equivalente en la gestión del hospital conducirá, según los casos, a la **Categoría C-1** o **Categoría C-2**.

6. **Si los resultados de los ensayos clínicos** sobre eficacia, efectividad y seguridad presentan ventajas clínicas significativas frente a la alternativa terapéutica actualmente disponible en el hospital, O BIEN el perfil de coste efectividad es claramente favorable, se incluirá en la guía, retirando o no el fármaco alternativo
7. La clasificación en la **Categoría D**, o en la **Categoría E** dependerá de la necesidad de prevenir efectos adversos, garantizar que el manejo se realizará únicamente por los clínicos más expertos, adecuar que sólo las subpoblaciones de pacientes para las que el medicamento ha sido ensayado sean tratadas con el mismo **o cualquier otra circunstancia que aconseje una restricción específica**.

Teniendo en cuenta los criterios anteriores, la Comisión de Farmacia y Terapéutica clasificará el fármaco en una de las siguientes categorías, figurando explícitamente en el acta de la sesión correspondiente.

A. EL FÁRMACO NO SE INCLUYE EN LA GFT por ausencia de algunos requisitos básicos.

A-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT porque no es posible la evaluación por información insuficiente de la solicitud.

A-2. NO SE INCLUYE EN LA GFT por estar indicado en una patología que no requiere ser atendida desde la hospitalización o las Unidades de Día.

B-1. NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

B-2. NO SE INCLUYE EN LA GFT porque la evidencia existente indica un peor perfil de eficacia/seguridad respecto al tratamiento actual que se realiza en el hospital.

C-1. El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además, no aporta ninguna mejora en el perfil de coste-efectividad, ni en la organización o gestión de los servicios. Por tanto NO SE INCLUYE EN LA GFT.

C-2. El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO EQUIVALENTE TERAPÉUTICO a las opciones existentes, por lo que el fármaco concreto que existirá en cada momento será el que resulte del procedimiento público de adquisiciones.

D-1. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas.

D-2. SE INCLUYE EN LA GFT con recomendaciones específicas y con el compromiso de reevaluación del mismo tras el periodo que la CFyT estime oportuno.

E. SE INCLUYE EN LA GFT sin recomendaciones específicas.

9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Instrucciones:

El posicionamiento terapéutico es la toma de decisiones fundamentada en criterios de evidencia científica y eficiencia acerca del lugar que debe ocupar un medicamento dentro del esquema terapéutico de un problema de salud específico.

Indicación concreta en que se aprueba.

- Subgrupos o tipos de pacientes en función de características clínicas, gravedad o estadio, presencia de marcadores u otras características

- Métodos clínicos, analíticos u otros para clasificar estos pacientes y determinar la indicación del fármaco

Posicionamiento respecto a tratamientos alternativos

- Tratamientos previos que debe haber recibido o que deben estar contraindicados, indicando las causas claras de contraindicación

Esquema concreto de tratamiento

- Dosis, pautas y duración inicial de tratamiento
- Criterios de evaluación de la efectividad o el fracaso terapéutico
- Criterios de retirada del medicamentos (si procede)

Otros criterios de restricción

- Restricción a determinados servicios clínicos, secciones o unidades o incluso a facultativos individuales.
- Restricción mediante procedimiento individualizado: aprobación caso a caso por la Comisión de Farmacia o Comisión Permanente o equivalente.

9.4 Plan de seguimiento

Instrucciones:

Identificar sistemas de definición del uso restringido a través de sistemas de prescripción, validación y dispensación. Se deberá considerar:

- Procedimiento: a) A través del sistema de prescripción electrónica b) A través de sistemas manuales de dispensación restringida c) Otros
- Impacto: a) Validación previa a la dispensación b) Validación posterior

Identificar si se aprueba una evaluación o auditoría posterior. Se debe incluir:

- Persona o personas responsables de su ejecución
- Fecha en que se realizará
- Objetivos principales

Identificar necesidades de modificar el Programa de Intercambio Terapéutico
Identificar necesidad de re-evaluación y fechas probables de la misma

ANEXO A Fuentes de información y búsqueda bibliográfica

ANEXO A

Fuentes de información y búsqueda bibliográfica

1- BÚSQUEDA DE DATOS ESTADÍSTICOS SOBRE SALUD**2- BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA****3- BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS****4- BÚSQUEDA DE REFERENCIAS DE REVISIONES Y METAANÁLISIS****5- BÚSQUEDA DE ESTUDIOS NO PUBLICADOS****6- BÚSQUEDA DE REFERENCIAS DE COMPARACIONES INDIRECTAS****7- BÚSQUEDA DE EVALUACIONES PREVIAS DEL MEDICAMENTO REALIZADAS POR ORGANISMOS INDEPENDIENTES****8- OPINIONES DE EXPERTOS****9- BÚSQUEDA DE REFERENCIAS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES****10- BÚSQUEDA DE INFORMACION SOBRE SEGURIDAD****11- BÚSQUEDA DE REFERENCIAS DE ESTUDIOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA**

1-BUSQUEDA DE DATOS ESTADÍSTICOS SOBRE SALUD**A NIVEL ESTATAL:****Portal estadístico del SNS:**

<http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/home.htm>

Directorio del contenido del portal estadístico:

http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/pdf/Directorio_Portal_Estadistico.pdf

A destacar:

Registro de altas de los hospitales del SNS. CMBD:

<http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/cmbdhome.htm>

Consulta interactiva del SNS:

<http://pestadistico.msc.es/PEMSC25/>

Base REBECA (Comunidades Autónomas: datos de 2009).

<http://msc.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/infEstadisticasCCAA.htm>

Aplicación para el análisis y explotación del registro de altas hospitalarias

<https://icmbd.mpsi.es/icmbd/login-success.do>

Instituto Nacional de Estadística: www.ine.es

A destacar:

INEBase: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm>

NEBase/Sociedad/ Salud: http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm

A NIVEL INTERNACIONAL:

The Database of Online Health Statistics:

<http://www.ihe.ca/publications/health-db/>

CANCER Mondial. International Agency for Research on Cancer.

<http://www-dep.iarc.fr/>

Worldwide cancer statistics:

<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/world/>

EUROpean CAncer REgistry

<http://www.eurocare.it/>

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	99

2- BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Nos sirven para conocer los tratamientos de referencia y, en algunos casos, para definir las condiciones de uso, aunque es importante previamente evaluar su calidad. A continuación se citan algunas fuentes disponibles en Internet:

Estrategia de búsqueda

Localizadores: National Guideline Clearinghouse: <http://www.guideline.gov/>

Guía Salud: <http://portal.guiasalud.es/web/guest/home>

NICE: <http://www.nice.org.uk/>

A través de Medline utilizando el filtro de Practice Guideline o como MeSH usando como término Practice Guidelines as Topic

A través de **metabuscadores:** www.tripdatabase.com

Pubggle: Motor de búsqueda de Guías de Práctica Clínica
<http://www.pubggle.com/buscar.htm>

Más información en

http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com_content&view=article&id=239&Itemid=275

Enlaces de GPC de la página de GENESIS:

http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=25&Itemid=29

3- BÚSQUEDA DE ENSAYOS CLÍNICOS

AGENCIAS REGULADORAS

EMA

En la EMA ver el informe EPAR. Acceso libre, búsqueda por nombre comercial. dirección <http://www.ema.europa.eu/ema/>, seleccionar *Find Medicine, Human Medicines, European public assessment reports*, cuando localicemos el nombre comercial del medicamento seleccionar en Assessment history y luego en EPAR. También se puede acceder directamente a:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d125

Por principio activo se localiza en: <http://eudrapharm.eu/eudrapharm/>

Para directrices de la EMA sobre las variables más adecuadas a utilizar en los ensayos clínicos, acceder a la siguiente dirección:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb

Podemos localizar Scientific Guidelines en search guidelines, o pinchar en los aspectos que nos interesan, por ejemplo Clinical efficacy and safety

Directrices sobre medicamentos de Terapia Avanzada:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000298.jsp&mid=WC0b01ac05800862bd

FDA

En FDA ver índice por nombre comercial en la dirección:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
o en la dirección: <http://www.fda.gov/cber/products.htm>

FDA para productos biológicos (vacunas, derivados hematológicos):
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ucm133705.htm>

FDA Advisory Committess. Comités consultivos de la FDA que dan recomendaciones y opiniones independientes sobre nuevos medicamentos.
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/default.htm>

Otra información complementaria:

Directrices de la FDA.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

En ocasiones cuando no se dispone del informe EPAR o el CDER puede ser interesante acceder a la información en otros países:

Australian Public Assessment Report (AusPAR):
<http://www.tga.gov.au/industry/pm-auspar-active.htm>

Public Assessment Reports (PARs) de la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA): <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Medicinesinformation/PARs/index.htm>
La localización de los artículos publicados se puede realizar por

REFERENCIAS DE ENSAYOS CLÍNICOS

MEDLINE

Medline-Pub Med <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Estrategia de búsqueda:

1) Nombre del medicamento y en el lateral izquierdo incluimos el filtro de “**Randomized Controlled Trial**” . Ver la indicación clínica estudiada.

2) Una forma sencilla es mediante la opción “Clinical Queries” accesible desde la página principal de PubMed (menú de la izquierda). En el cajetín incluimos el nombre del medicamento y/o indicación clínica y debajo de- “Clinical study category” aparecerán las referencias
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.shtml>

OTRAS BASES

Destacamos dos bases no gratuitas:

Embase: www.embase.com. Precisa suscripción. Incluye las referencias de Medline, más un número adicional de 5 millones de referencias
Scopus: <http://www.scopus.com/home.url>

FUENTES COMPLEMENTARIAS

Como fuente complementaria a la anterior puede emplearse; **Scholar-google**
<http://scholar.google.com/>

A través de la pirámide de **Haynes**, en la base de la pirámide: Estudios fuentes primarias, se puede acceder a distintas bases de datos
http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com_content&view=article&id=246&Itemid=275

The Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL

Es una base bibliográfica que contiene más de 430 000 ensayos controlados identificados por colaboradores de la Colaboración Cochrane.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/central>

REGISTRO DE ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA

A través de la pirámide de **Haynes**, en la base de la pirámide: Estudios fuentes primarias, se puede acceder a distintas bases de datos de ensayos clínicos
http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com_content&view=article&id=246&Itemid=275

Destacamos:

Current Controlled Trials: metaRegister of Controlled Trials. Metaregistros de ensayos controlados, se nutre de fuentes de ensayos como el ISRCTN register y ClinicalTrials.gov. Incluye las referencias de las publicaciones que se generan:
<http://www.controlled-trials.com/mrct/>

ClinicalTrials.gov. Base de datos de ensayos clínicos realizados en EE.UU
<http://clinicaltrials.gov/>

EU Clinical Trials Register. Registro europeo de ensayos clínicos
<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

Notas**EFICACIA ANTIMICROBIANOS**

Caso de antimicrobianos, se incluirá previa a la descripción de la eficacia clínica un apartado de eficacia microbiológica.

Una base de datos de CMI que puede ser de ayuda puede localizarse en:
<http://www.reviewscience.com/>

EFICACIA EN PEDIATRIA

En casos específicos de elevado interés potencial en pediatría, se realizará búsqueda bibliográfica orientada y presentación de resultados.

La EMA dispone de una base de datos con estudios realizados en niños finalizados antes de 2007.

<http://art45-paediatric-studies.ema.europa.eu/clinicaltrials/>

4- BÚSQUEDA DE REFERENCIAS DE REVISIONES Y METAANÁLISIS

Se realizará búsqueda bibliográfica localizando los artículos publicados en revistas mediante bases de datos bibliográficas (Ejemplos: Medline, Iowa Drug Information System, información de los laboratorios u otras fuentes disponibles). Una búsqueda estructurada puede realizarse utilizando la pirámide de Haynes, un ejemplo disponible en:
http://www.serviciofarmaciamañacentro.es/index.php?option=com_content&view=article&id=232&Itemid=275

Se puede realizar la búsqueda a través de Medline vía PICO:
<http://pubmedh.nlm.nih.gov/nlmd/pico/piconew.php>

Medline-Pub Med <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
Estrategia de búsqueda

Busqueda directa desde la página principal Nombre del medicamento. En la barra lateral elegimos el filtro, en tipo de artículo (Article Types): “**Meta-analysis**” y/o “**Systematic Review**”. Ver la indicación clínica estudiada. Para revisiones narrativas elegimos Review.

Una forma sencilla es mediante la opción “Clinical Queries” accesible desde la página principal de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clinical> en el cajetín de búsqueda introducimos el nombre del medicamento. Ver la indicación clínica estudiada. (Incluye revisiones y metaanálisis)

Cochrane library

Cochrane de Revisiones Sistemáticas (The Cochrane Database Systematic Reviews-CDSR): Recoge el texto completo de todas las revisiones Cochrane preparadas y actualizadas por los Grupos Colaboradores de Revisión. Se actualiza trimestralmente. La versión en castellano está en una dirección en internet de acceso libre del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad español es:
<http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>

The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE). En DARE encontramos resúmenes estructurados de revisiones sobre efectividad diagnóstica terapéutica evaluadas por los investigadores del NHS Center of Reviews and Dissemination en York (UK) y por las revistas ACP Journal Club y Evidence-Based Medicine

DARE. Dirección en internet de acceso libre del Ministerio de Sanidad y Consumo español, entrar y ver pestaña de la izquierda:
<http://www.update-software.com/clibplus/clibpluslogon.htm>
<http://www.update-software.com/Clibplus/ClibPlus.asp>

DARE en Internet (se actualiza mensualmente y contiene además otros registros con resúmenes de revisiones y protocolos publicados fuera de “The Cochrane Library”).
<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/SearchPage.asp>

Referencias:

NHS Center of Reviews and Dissemination en York (UK)
<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>

Registro de revisiones sistemáticas PROSPERO:
<http://144.32.150.25/PROSPERO>

EvidenceUpdates

<http://plus.mcmaster.ca/EvidenceUpdates/QuickSearch.aspx> (require registro gratuito). En búsqueda avanzada seleccionar en Article Type Review

NHS Evidence

<https://www.evidence.nhs.uk/> Se busca por nombre de medicamento y/o indicación. Después seleccionar en Types of information systematic review

ACP Journal Club

<http://www.acponline.org/journals/acpjic/jcmenu.htm>

Evidence-Based Medicine edición española traducida en
http://ebm.isciii.es/home_evidence.htm

Portales y bibliotecas virtuales:

Portal de Evidencias: <http://evidences.bvsalud.org/php/index.php?lang=es>

MD-consult: <http://www.mdconsult.com/>

Ovid: <http://gateway.ovid.com/>

Sistema IDIS. Sistema de búsqueda y base de datos bibliográfica en CD-ROM. u on-line mediante suscripción

5- BUSQUEDA DE ESTUDIOS NO PUBLICADOS

RESÚMENES CONGRESOS

Localización de resúmenes de congresos, que aunque no sirvan de base para la elaboración del informe orientan sobre investigaciones futuras.

Se pueden localizar en buscadores como Scirus: www.scirus.com,

Google búsqueda filtrando por (CONGRESS OR CONFERENCE OR MEETING) MEDICAMENTO OR INDICACION. También se puede buscar en los diferentes congresos.. www.google.com

Otra opción es localizar los congresos que se van a realizar en la base de datos: <http://www.medicon.com.au/> (requiere registro gratuito) y luego acceder desde las páginas de las sociedades.

Algunas sociedades como por ejemplo la ASCO disponen de una base de congresos en su página web: www.asco.org

MONOGRAFÍAS LABORATORIO.

Solicitarlas a la compañía farmacéutica. Consultar página web de la misma.

6- BÚSQUEDA DE REFERENCIAS DE COMPARACIONES INDIRECTAS

La localización de los artículos publicados se puede realizar por

Medline-Pub Med <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Estrategia de búsqueda:

-Nombre del medicamento y/o indicación con los siguientes términos por lenguaje libre
“indirect comparison” OR “network meta-analysis” OR “mixed treatment comparison” OR
“multiple treatments meta-analysis” OR “multiple treatments”

Esta misma estrategia se puede abordar en Google, poniendo entre paréntesis todos los términos unidos por OR: www.google.com

Otra opción es utilizar la estrategia en Tripdatabase: www.tripdatabase.com

Por último se pueden localizar comparaciones indirectas elaboradas por Agencias de Tecnología Sanitarias, la **Agencia Canadiense** suele realizar revisiones sistemáticas y comparaciones indirectas de los medicamentos más novedosos
<http://cadth.ca/en/products>

7- BUSQUEDA DE EVALUACIONES PREVIAS DEL MEDICAMENTO REALIZADAS POR ORGANISMOS INDEPENDIENTES

Evaluaciones de medicamentos de centros de documentación de diferentes comunidades autónomas y ministerio.

La mayor parte de las comunidades autónomas disponen de centros de documentación e información sobre los nuevos fármacos comercializados y actualmente hay un proyecto de colaboración entre varios de dichos centros. La mayor parte de las evaluaciones, lo son de fármacos de uso preferente en atención primaria y son realizadas con criterios de rigor e independencia de los aspectos promocionales. Estos informes son accesibles de forma libre en internet y también nos ayudarán en el posicionamiento terapéutico del fármaco.

Ver la siguiente páginas de GENESIS, que permite acceder directamente a un elevado número de evaluaciones publicadas:

- Informes centros de documentación autonómicos en internet

- Informes de Comisiones y programas de Armonización
- Informes compartidos del grupo Génesis

Para las fuentes anteriores se puede consultar la web del grupo GENESIS
<http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Otros lugares de interés:

NICE (National Institute for Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk>
Ver en: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=appraisals.completed>

Revista Prescrire: Revista independiente francesa que se mantiene de las suscripciones de los socios. Pionera en la clasificación y evaluación de novedades farmacéuticas. Un referente de calidad en la evaluación de fármacos. Se accede previa suscripción.
<http://www.prescrire.org/>

SEFAP (Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria): con acceso a un portal con enlaces a informes de evaluación de nuevos fármacos publicados en internet. Acceso libre a zona "invitados"
<http://www.sefap.org/index.htm>

Evaluaciones de medicamentos publicadas por hospitales

Varios hospitales con página web propia y el grupo GENESIS publican informes de evaluación de nuevos medicamentos, dentro del proceso de selección para la Guía Farmacoterapéutica de las Comisiones de Farmacia y Terapéutica.

Ver la siguiente página de GENESIS, que permite acceder directamente a un elevado número de evaluaciones publicadas:

Informes hospitalares en internet : <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> pinchar en el enlace de la página principal de acceso a informes de hospitales

Acceder a las siguientes direcciones:

http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=25&Itemid=29

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	108

http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com_content&view=article&id=240&Itemid=275

Alquimia: Buscador independiente: <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/AlquimiA.htm>

A través de metabuscadores: www.tripdatabase.com

Evaluaciones previas de medicamentos realizadas por organismos independientes internacionales

De especial interés informes del CADTH (Canadá), SMC (Escocia), NPS-RADAR (Australia), LNDG (London new drugs group), MTRAC (Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee)

CADTH (Canadian Agency for Drug and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca>
Ver en: <http://www.cadth.ca/en/products/cdr>

SMC (Scottish Medicines Consortium)
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Director

NPS-RADAR (National Prescribing Service-Rational Assessment of Drugs and Research), Australia: <http://www.npsradar.org.au>

Drug Info Zone : <http://www.nelm.nhs.uk/en/>
Ver en: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/> (Incluye entre otros: London Cancer New Drugs Group- LCNDG-, All Wales Medicines Strategy Group- AWMSG-)

UKMI (United Kingdom Medicines Information):
<http://www.ukmicentral.nhs.uk> Ver: <http://www.ukmicentral.nhs.uk/newdrugs/ndrforgp.htm>

MTRAC (Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee)
<http://www.keele.ac.uk/pharmacy/mtrac/>

INAHTA (International Network for Agency Health Technology Assessment)
<http://www.inahta.net/> Ver en <http://inahta.episerverhotell.net/HTA/Networks/>

EuroScan (The International Information Network on New and Emerging Health Technologies): <http://euroscan.org.uk/>

P and T Community: <http://www.formkit.com/index.cfm>

8- OPINIONES DE EXPERTOS

Los **editoriales** publicados en las revistas, la mayoría de las veces en el mismo número en que se ha publicado el ensayo clínico pivotal, también son de gran interés.

Estrategia de búsqueda en Medline-PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>:
Nombre del medicamento y en la parte lateral seleccionamos en tipo de publicación editorial. Ver la indicación clínica estudiada.

Las **cartas al editor** nos ayudan a la revisión crítica
Estrategia de búsqueda en Medline-PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>:
Nombre del medicamento y en la parte lateral seleccionamos en tipo de publicación letter.
Ver la indicación clínica estudiada.

OTRAS

Micromedex DrugDex tiene un apartado con estudios comparados en donde se estudia el lugar del fármaco en terapéutica. <http://www.sefh.es/micromedex.htm>

Revisiones publicada en revistas: Medial Letter, Drugs, Annals Pharmacotherapy, etc
Búsqueda por Medline

Otra dirección de interés es

TRIP DATABASE
www.tripdatabase.com.

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	110

9- BÚSQUEDA DE REFERENCIAS DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

La localización de los artículos publicados se puede realizar por

Medline-Pub Med <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Estrategia de búsqueda: Utilizando el MeSH, en *Epidemiologic studies* o por lenguaje libre el nombre de cada tipo de estudio.

En la siguiente base de datos se localizan **estudios observacionales**

<http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>

Búsqueda de investigación comparativa: **NLM Resources for Informing Comparative Effectiveness**: <http://www.nlm.nih.gov/nichsr/cer/cerqueries.html>

NHS Evidence: <https://www.evidence.nhs.uk/>

10- BUSQUEDA DE INFORMACION SOBRE SEGURIDAD

AEMPS. Notas de seguridad:

<http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/home.htm>

Directorio de los Centros autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de uso Humano

http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf

The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database

<http://webprod3.hc-sc.gc.ca/arquery-rechercheei/index-eng.jsp>

FDA: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>

EMA. Patient safety:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/general/general_content_000420.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

Drug Safety Update:

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON180637>

Alertas de Medicamentos:

<http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/index.htm>

Medicines safety update: <http://www.tga.gov.au/hp/msu.htm>

Base de datos europea de informes de presuntas reacciones adversas

<http://www.adrreports.eu/ES/index.html>

11- BÚSQUEDA DE REFERENCIAS DE ESTUDIOS DE EVALUACIÓN ECONÓMICA

La localización de los artículos publicados se puede realizar por

Medline-Pub Med <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

Estrategia de búsqueda: Utilizando el término MeSH, Cost-Benefit Analysis o los términos por lenguaje libre (cost-utility, cost-effectiveness)

Otras fuentes:

EURONHEED <http://infodoc.inserm.fr/euronheed/Publication.nsf> (Aunque se creó con la intención de ser la base de datos europea de evaluaciones económicas, en el momento actual no está actualizada)

Portal de evidencias: <http://evidences.bvsalud.org/php/index.php?lang=es>

Centre for Reviews and Dissemination de la Universidad de York. Da acceso a resúmenes estructurados de tres bases de datos (DARE, NHS EED y HTA), incluyen comentarios críticos de expertos las dos primeras. La NHS EED (NHS Economic Evaluation Database) se centra fundamentalmente en la evaluación económica de intervenciones sanitarias. El acceso es libre a través del siguiente enlace: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/SearchPage.asp>

Oblikue Base de datos de costes a nivel nacional. Es de pago. <http://www.oblikue.com/>.

Cost-Efectiveness Analysis Registry (Tufts):

<https://research.tufts->

nemoc.org/cear4/SearchingtheCEARegistry/SearchtheCEARegistry.aspx Base de datos en la que se pueden localizar artículos de evaluación económica, así como ratios de CEI, valores de utilidad etc. Para acceder a éstos se busca desde Searching the CEA

PEDE: Pediatric Economic Database Evaluation:

<http://pede.ccb.sickkids.ca/pede/search.jsp>

NICE (www.nice.org.uk) En las guías se realiza revisión de aspectos económicos. Tiene una página resumen con los costes ahorrados con la implantación de las guías <http://www.nice.org.uk/usingguidance/benefitsofimplementation/costsavingsguidance.jsp>

Así como herramientas para el cálculo de costes de la implantación de tratamientos:

<http://www.nice.org.uk/usingguidance/implementationtools/costingtools.jsp>

Hay en el NICE dos vías para realizar una evaluación: La 1ª, *single technology appraisal*, en la que la industria envía sus evaluaciones económicas y en 6 meses el NICE analiza las evidencias y emite su decisión.. La 2ª, *multiple technology appraisal*, consiste en que NICE encarga la evaluación a los distintos grupos de soporte

Recursos de interés:

HealthEconomics.com: www.healtheconomics.com

Evaluación económica de intervenciones sanitarias (Elaborada por Lilly): <http://www.farmacoeconomia.com/index.html>

Health Technology Assessment International (HTAi):
http://www.htai.org/index.php?id=579&tx_ablinklist_pi1%5Baction%5D=getviewcatalog&tx_ablinklist_pi1%5Bcategory_uid%5D=44&tx_ablinklist_pi1%5Bcid%5D=2422&cHash=f83b7963c1ef36975e4263239490595c

The Center for Health Outcomes and PharmacoEconomic Research (the HOPE Center)
<http://www.pharmacy.arizona.edu/centers/health-outcomes-pharmacoeconomic-research>

La Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud (IISS): <http://www.iiss.es/>

Asociación de Economía de la Salud: <http://www.aes.es/>

Health Economics Information resources . Recurso de la NLM, incluye un listado con acceso a la página web de las revistas más representativas de este área:
http://www.nlm.nih.gov/nichsr/edu/healthecon/01_he_08.html

Revistas y boletines españoles:

Gestión clínica y sanitaria: <http://www.iiss.es/gcs/index.htm>

Gaceta Sanitaria: <http://www.elsevier.es/es/revistas/gaceta-sanitaria-138>

Economía y salud: <http://www.aes.es/boletines/index.php?idB=14>

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	114

Notas

TEXTO COMPLETO DE LOS ESTUDIOS

Revistas. Algunas son de acceso libre a texto completo. Ver en <http://www.freemedicaljournals.com/>

Acceder directamente a las revistas. Si se dispone de suscripción, emplear la clave y password correspondientes.

e-revist@s. Plataforma Open Access de Revistas Científicas Electrónicas Españolas y Latinoamericanas
<http://www.erevistas.csic.es/index.php>

ANEXO B Información complementaria

ANEXO B

Información complementaria

ANEXO B1. Bases para la evaluación de la eficacia

ANEXO B2. Validez interna de un ensayo clínico (Versión MADRE 2005)

ANEXO B3. Colaboración Cochrane: fuentes de sesgo en los ensayos clínicos

ANEXO B4. La equivalencia terapéutica. Concepto (Versión MADRE 2005)

ANEXO B5. Comparaciones indirectas. Conceptos

ANEXO B1. BASES PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA (VERSIÓN MADRE 2005)

Para la evaluación de un nuevo fármaco debemos basarnos en las fuentes primarias. Esto es un punto clave y crítico. El llamado **ensayo clínico pivotal** es la fuente de información primaria sobre la que se basa toda la evaluación. Se trata del ensayo que ha justificado el informe favorable del medicamento por parte de las agencias reguladoras (EMA, FDA) y la base de la ficha técnica. Este ensayo suele ser multicéntrico, con participación de investigadores de varios países. En muchas ocasiones se dispone de un único ensayo clínico pivotal.

-Laboratorio farmacéutico.

En general dispone de folletos promocionales que exponen los datos más favorables para su producto. Deben conocerse bien, en primer lugar porque nos ayudan en una primera fase a situar el fármaco y en segundo lugar porque así conocemos cual es el mensaje que recibirá el médico sobre el nuevo fármaco. En general los resultados del ensayo clínico pivotal se expresan en forma de RRR (Reducción Relativa del Riesgo) lo que permite expresiones muy espectaculares e impactantes.

-Revistas.

El ensayo clínico pivotal suele estar publicado en una revista de gran difusión. Cuando se trata de un medicamento nuevo, su publicación suele ser reciente y fácil de localizar en las bases de datos bibliográficas usuales. El laboratorio también suele facilitar separatas del estudio original publicado, aunque en algunas ocasiones se ha dado el caso de que el fármaco se haya comercializado, pero el ensayo clínico no haya sido publicado. En estos casos sólo disponemos de la información suministrada por el laboratorio fabricante en forma de monografías, y de los datos presentados en los congresos.

-Agencia reguladora EMA.

Otra fuente de información para acceder a los resultados del ensayo clínico pivotal es el informe de evaluación realizado por la Agencia Europea del Medicamento EMA, disponible en internet con acceso libre en la dirección

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=W0b01ac058001d125

Son los denominados informes EPAR (*European Public Assessment Reports*), que reflejan la conclusión científica alcanzada por el comité en el proceso centralizado de la evaluación y proporciona un resumen de los argumentos para la opinión en favor de conceder una autorización de la comercialización para un producto medicinal específico. El apartado "scientific discussion" tiene aproximadamente 25 páginas y está disponible en internet de acceso libre y en formato pdf. En la sección de evaluación clínica están los datos originales del ensayo clínico pivotal y los aspectos más relevantes en cuanto a eficacia, seguridad y riesgo-beneficio. En ocasiones esta información se presenta de forma más ampliada que la publicación en revista y también incluye un apartado final de discusión con la opinión de los expertos de la agencia, lo que nos permite contrastar la información original en caso de que ésta esté publicada o bien disponer de una fuente informativa alternativa en caso de que no lo esté.

Entre las limitaciones que presentan los linformes EPAR está la falta de discusión sobre qué lugar puede ocupar el nuevo fármaco en la terapéutica. Por otro lado se carece del informe de la EMA de los medicamentos retirados para la evaluación o presentados a una Agencia de evaluación nacional por procedimiento de reconocimiento mutuo de registro, problemas que ya se han expuesto en el capítulo I.

-Agencia reguladora FDA.

En EEUU, la FDA es la responsable de realizar los análisis y evaluaciones (disponibles en internet acceso libre, ver índice por nombre comercial en la dirección

GENESIS-SEFH	Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
		Fecha:	10-12-2012
		Página:	118

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> y en las vacunas, derivados hematológicos y productos biológicos en :
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ucm133705.htm>

En opinión de algunos autores la información que facilita la FDA es una información más transparente que la de la EMA. Los análisis de resultados y la discusión suelen ser más exhaustivos y las conclusiones presentan matices y diferencias con las de la EMA, lo que muchas veces nos puede ayudar a clarificar y formar nuestra opinión

ANEXO B2. VALIDEZ INTERNA DE UN ENSAYO CLÍNICO (VERSIÓN MADRE 2005)

Podemos decir que un ensayo clínico es válido si permite asegurar que el efecto observado es debido a la diferente intervención que han recibido el grupo intervención y el grupo control y no a otros factores que puedan haber conducido a una falsa conclusión .

A) ASPECTOS BÁSICOS

Se consideran tres aspectos básicos para que un ensayo clínico tenga un buen nivel de validez:

- Asignación aleatoria y ocultación de la secuencia de aleatorización
- Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos
- Análisis por intención de tratar.

-Asignación aleatoria. La característica metodológica clave de un ensayo clínico es la asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de estudio: grupo control y grupo intervención. Al intervenir solamente el azar en la asignación, se tiende a asegurar que se produce una distribución equilibrada de todas las variables, tanto conocidas como desconocidas. En estudios con un tamaño de muestra reducido, pueden emplearse las técnicas de asignación estratificada o por bloques que permiten aumentar la probabilidad de formar grupos equilibrados.

-Seguimiento exhaustivo de todos los sujetos. Se trata de responder a dos cuestiones: ¿se ha tenido en cuenta a todos los pacientes en los resultados?, y ¿se ha realizado un seguimiento completo de los pacientes? Dado que los grupos formados por asignación aleatoria tienden a ser comparables, todos los pacientes que los componen deben ser seguidos y tenidos en cuenta al finalizar el estudio. Si no se hace así, los sujetos que finalizan el estudio pueden formar grupos que no sean similares, de forma que la comparación de las respuestas observadas no sea imparcial.

De todas formas en la práctica siempre existe un número de pacientes que no pueden ser seguidos. Para poder evaluar este aspecto, es importante que en la publicación del ensayo clínico se proporcione **información sobre los abandonos (dropouts)** o pacientes que interrumpen el seguimiento, y sobre las **retiradas (withdrawals)** o sujetos que deben abandonar por la aparición de reacciones adversas u otros sucesos que obligan a su exclusión. Si sus características son diferentes de la de los sujetos que finalizan el estudio, o si se han producido por motivos relacionados con las intervenciones del estudio, su exclusión del análisis podría invalidar las conclusiones.

Actualmente las normas de publicación en revistas científicas siguen las recomendaciones del grupo CONSORT, y suelen presentar un diagrama de flujo donde constan las pérdidas de pacientes de cada fase del ensayo 1-Reclutamiento, 2-Asignación, 3-Seguimiento, 4-Análisis. (<http://www.consort-statement.org>)

-Análisis por la intención de tratar. Los investigadores pueden estar tentados de excluir determinados sujetos del análisis porque no han recibido el tratamiento previsto, han tenido un mal cumplimiento o no han seguido la pauta de visitas u otros aspectos del protocolo del estudio. Sin embargo, dado que los motivos por los que se han producido estos hechos pueden estar relacionados con el pronóstico de los sujetos, su exclusión podría introducir un sesgo de comparación. Para evitarlo, debe utilizarse la estrategia del **análisis por intención de tratar**, según la cual los sujetos se incluyen en el grupo al que han sido asignados independientemente de si han recibido o no correctamente la intervención, seguimiento y evaluación

Conceptos:

-Análisis por intención de tratar. "Intention-to-treat analysis" (ITT). Según la definición más ampliamente aceptada es el análisis que incluye "a todos los pacientes en los grupos a los que fueron aleatoriamente asignados, independientemente de que cumplieran o no los criterios de inclusión, independientemente del tratamiento que realmente recibieran e independientemente de que abandonaran el tratamiento o se desviaran del protocolo". Algunos ensayos utilizan un concepto un poco más restrictivo,

ejemplo: "Análisis que se realiza sobre los pacientes reclutados y aleatorizados que han recibido al menos una dosis del medicamento correcto según aleatorización".

-Análisis por intención de tratar modificado. "Modified Intention-to-treat analysis" (MITT): Muchos ensayos definen en la metodología que se realiza MITT. Por ejemplo en el estudio de *Herbrecht R et al N Eng J Med 2002;347: 408-15* se asigna tratamiento antifúngico (Voriconazol o Anfotericina B) cuando hay sospecha de infección por hongos. En el MITT se analizan los pacientes que cumplen los criterios del análisis "por intención de tratar" y además presentan diagnóstico confirmado definitivo o probable de infección fúngica realizado por un grupo independiente. Este tipo de análisis debe estar previsto y descrito en el método. Los análisis Post hoc tienen un valor muy limitado.

-Análisis "per protocol" (PP). Estudian sólo los pacientes de ambos grupos que han seguido totalmente el protocolo. (Ejemplo, se tienen sólo en cuenta los pacientes sin violaciones del protocolo, que cumplen todos los criterios de inclusión y exclusión, que han recibido el tratamiento correspondiente, adecuada evaluación al final del tratamiento, cumplimiento del tratamiento correcto). En ocasiones se presentan análisis de tipo PP adaptados como por ejemplo los llamados "análisis de pacientes con criterios de evaluación" definidos en la sección de método del ensayo.

En general los resultados ITT serán más similares a los que podemos esperar cuando se aplica el fármaco en clínica que los análisis MITT y los PP. El ITT refleja lo que ocurre realmente en la práctica clínica, permite obtener del ensayo clínico información más próxima a la efectividad del tratamiento (efecto más cercano a las condiciones reales), en que se dan circunstancias como diagnóstico incorrecto, falta de adhesión al tratamiento, etc. Ello es importante en los ensayos clínicos con una orientación pragmática, y es importante desde nuestro punto de vista, en que nos interesa estimar la efectividad del fármaco cuando lo empleemos en nuestros pacientes.

En muchos ensayos se presentan tablas con ambos tipos de resultados (ITT y PP) pues pueden aportar información complementaria para facilitar la interpretación. Ejemplo: en los ensayos de antirretrovirales es muy relevante el grado de cumplimiento terapéutico. En los análisis ITT se estudian todos los pacientes de ambos grupos, con independencia de la adherencia. En el análisis PP, sólo aquellos que han seguido de forma correcta el tratamiento. El análisis ITT nos da una estimación global de la eficacia, el análisis PP nos da una estimación de la eficacia de los buenos cumplidores. Si el médico prescribe el tratamiento a un paciente concreto que conoce que es buen adherente, lo esperable es que obtenga un resultado de efectividad similar al análisis PP.

Los análisis que evalúan la seguridad de un fármaco deben hacerse sobre ITT, ya que el motivo de que un paciente abandone el tratamiento puede estar relacionado con la aparición de una reacción adversa.

En los ensayos clínicos de equivalencia o de no inferioridad, el análisis por ITT deja de ser conservador, porque permite concluir con más facilidad que los resultados no son estadísticamente significativos y por tanto inferir que las alternativas en estudio son terapéuticamente equivalentes. En estos casos es preferibles el análisis PP

Tabla 2

Ejemplo: Definición y número de pacientes evaluados en cada tipo de análisis

Voriconazol en aspergilosis invasora vs Anfotericina B deoxicolato. Herbrecht R, et al. N Engl J Med 2002;347:408-15

Análisis por intención de tratar (ITT): Son los reclutados y aleatorizados N=391

Análisis de seguridad: Son los reclutados y aleatorizados y al menos una dosis del medicamento correcto según aleatorización. (Se excluyen 12 pacientes porque no recibieron tratamiento alguno). N= 379

Análisis por intención de tratar modificado (MITT): ITT + Diagnóstico confirmado definitivo probable por un grupo independiente. Se excluyen 102 pacientes por falta de diagnóstico confirmado de aspergilosis invasiva. N =277

Análisis CCE (Análisis en pacientes con criterios de evaluación, similar a análisis PP): Los incluidos en el análisis MITT + No terapia antifúngica concomitante + no violaciones protocolo + adecuada evaluación al final del

tratamiento + haber recibido al menos 5 días del tratamiento del estudio. N=242.

Tabla 3

Ejemplos: Resultados expresados por análisis ITT y por análisis PP

ESTUDIO M98-863 Antirretrovirales en pacientes "naïves".

Estudio fase III, aleatorizado doble ciego compara lopinavir/ritonavir con nelfinavir (gold estándar) en combinación con d4T/3TC, en pacientes "naïves". Se analiza la eficacia en términos de respuesta virológica (proporción de pacientes con <400 copias a la semana 34) y duración hasta la semana 48. n° de pacientes: 653

	Lopinavir/Ritonavir	Nelfinavir	p	NNT
PCR-HIV<400 por intención de tratar (ITT)	75%	63%	P<0,001	8,3
PCR-HIV<400 tratados (PP)	93%	82%	P<0,001	9,1

A las 48 semanas el 75% de los pacientes con Lopinavir/Ritonavir vs 63% en Nelfinavir tenían menos de 400 copias. P<0,001.(análisis por intención de tratar). Los resultados si se considera pacientes en tratamiento son 93% y 82% (análisis **per protocol**) respectivamente p<0,001.

B) ASPECTOS SECUNDARIOS

Además de los tres puntos mencionados, existen una serie de características secundarias que orientan sobre la calidad del ensayo clínico:

Enmascaramiento. Las expectativas de éxito o fracaso de la intervención, tanto de los pacientes como de los investigadores, pueden influir en la evaluación de la respuesta. Este problema puede prevenirse mediante el uso de técnicas de enmascaramiento o ciego, que implican que los pacientes y/o los observadores desconozcan el tratamiento que recibe cada uno, de forma que no puedan interferir con los resultados. La mejor técnica es la del **doble ciego**, según la cual ni los pacientes ni los investigadores conocen el tratamiento asignado. No siempre es posible aplicar estas técnicas. Como mínimo es recomendable que las personas que midan la respuesta desconozcan el tratamiento asignado, de forma que se reduzca el posible sesgo.

Comparabilidad inicial de los grupos. Los grupos deben ser similares en todo excepto en el tratamiento que reciben. Debe haberse evaluado la comparabilidad inicial de los grupos por los factores pronósticos, ya que la asignación aleatoria no asegura que se haya producido una distribución equilibrada de todas las variables relevantes, especialmente cuando el número de sujetos no es elevado. Si los grupos presentan algunas diferencias importantes por algún factor fuertemente asociado con el pronóstico, aunque no sea estadísticamente significativa, la validez del estudio puede verse comprometida.

Si los grupos no son similares por alguna variable, el análisis estadístico permitirá controlar la influencia de dicha diferencia y obtener una estimación ajustada del efecto del tratamiento mediante el análisis estratificado o una técnica multivariante.

La comparabilidad de los grupos debe mantenerse a lo largo de todo el seguimiento. Si uno de los grupos ha sido seguido con mayor atención que el otro, existe una mayor probabilidad de detectar cualquier suceso que ocurra durante el seguimiento, e incluso de modificar la intervención o de administrar otros tratamientos, interfiriendo con la evaluación de la respuesta.

Variables intermedias o vicariantes. Muchos ensayos clínicos cuantifican los resultados de eficacia mediante una variable intermedia. Las variables intermedias deben reflejar el resultado final de forma convincente, de lo contrario la fortaleza de las conclusiones se debilita. La variable intermedia debe presentar una asociación consistente, fuerte e independiente con el desenlace clínico. Ver tabla 4.

Tabla 4

Características de una variable intermedia ideal.

-Fiable, reproducible, clínicamente disponible, fácilmente cuantificable y capaz de mostrar un efecto "dosis-respuesta".

-Verdadera predictiva de la enfermedad (o del riesgo de enfermarse).

-Su relación con la enfermedad debe ser biológicamente plausible.

-Sensible.

-Específica.

-Punto de corte preciso entre valores normales y anormales.

-Valor predictivo positivo aceptable.
-Valor predictivo negativo aceptable.
-Susceptible de control de calidad.
-Cambios de la variable intermedia deben reflejar rápidamente y con precisión la respuesta al tratamiento, así como normalizar sus valores en las fases de remisión o cura.

Tabla 5**Resumen. Pasos básicos a seguir para valorar la validez interna de un ensayo clínico**
(Adaptado de Jimenez 1997, Guyatt 1995)

1. Validez interna del estudio (metodología correcta)

Preguntas principales:	¿La asignación de sujetos ha sido aleatoria ? ¿Han sido seguidos todos los sujetos ? ¿Se ha utilizado la estrategia de análisis por intención de tratar ?
Preguntas secundarias	¿ Se ha utilizado alguna técnica de enmascaramiento? ¿ Los grupos eran comparables al inicio del estudio ? ¿ Los grupos han sido seguidos y tratados de la misma forma , excepto el tratamiento de estudio ? ¿Se emplea una variable intermedia o una variable final?. ¿En el primer caso está validada?

Una escala utilizada con frecuencia es la desarrollada por Jadad y cols.1996 para los ensayos aleatorizados en la investigación del dolor. **En el Manual Cochrane 2011**, se recomienda explícitamente no utilizar esta escala. Al tiempo que presenta los mismos problemas genéricos de las escalas, hace un fuerte énfasis en la publicación más que en la realización y no cubre uno los sesgos potenciales más importantes en los ensayos aleatorizados, a saber, la ocultación de la asignación.

Ver apartado siguiente y la sección 5.2.b.1 de instrucciones donde se propone una nueva tabla unificada de valoración de sesgos fundamentada en las recomendaciones del Manual Cochrane.

Manual Cochrane: Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] Versión en español: [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. http://www.cochrane.es/files/handbookcast/Manual_Cochrane_510.pdf*

ANEXO B3. COLABORACIÓN COCHRANE FUENTES DE SESGO EN LOS EECC.

Manual Cochrane: Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] Versión en español: [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. http://www.cochrane.es/files/handbookcast/Manual_Cochrane_510.pdf

La fiabilidad de los resultados de un ensayo aleatorizado depende del grado en el cual se hayan evitado las fuentes potenciales de sesgo. Una parte clave de una revisión es considerar el riesgo de sesgo en los resultados de cada estudio elegible. Una clasificación útil de los sesgos es la siguiente: sesgo de selección, sesgo de realización, sesgo de desgaste, sesgo de detección y sesgo de notificación. En esta sección se describen cada uno de estos sesgos y se presentan **siete dominios correspondientes que se evalúan en la herramienta 'Riesgo de sesgo'** de la Colaboración.

1 Sesgo de selección

El sesgo de selección hace referencia a las diferencias sistemáticas entre las características iniciales de los grupos que se comparan. La única fortaleza de la asignación al azar es que, si se logra de forma exitosa, evita el sesgo de selección en la asignación de las intervenciones a los participantes. Este éxito depende de cumplir numerosos procesos interrelacionados. Se debería especificar una regla para la asignación de las intervenciones a los participantes, basada en algún proceso al azar (aleatorio). A este proceso se le llama **generación de la secuencia de aleatorización**. Además, se deberían tomar medidas para asegurar la implementación estricta de dicho esquema de asignación al azar para evitar el conocimiento previo de las asignaciones siguientes. A este proceso se le llama a menudo **ocultación de la asignación**, aunque se pudiera describir de forma más exacta como ocultación de la secuencia de asignación. Por lo tanto, un método adecuado para asignar las intervenciones sería utilizar una secuencia sencilla al azar (y por ello impredecible), y ocultar las asignaciones siguientes de quienes están involucrados en el reclutamiento en el ensayo.

Para todas las fuentes potenciales de sesgo, es importante considerar la magnitud y la dirección probables del sesgo. Por ejemplo, si todas las limitaciones metodológicas de los estudios pudieran sesgar los resultados hacia la falta de efecto y la evidencia indica que la intervención es efectiva, se podría concluir que la intervención es efectiva incluso con la presencia de estos sesgos potenciales.

2 Sesgo de realización

El sesgo de realización hace referencia a las diferencias sistemáticas entre grupos en la asistencia que se dispensa o bien en la exposición a otros factores además de las intervenciones de interés. Después del reclutamiento en el estudio, el **cegamiento** (o enmascaramiento) de **los participantes y el personal del estudio** puede reducir el riesgo de que el conocimiento de qué intervención se recibió, en lugar de la propia intervención, afecte los resultados. El cegamiento efectivo también puede asegurar que los grupos comparados reciban una cantidad similar de atención, tratamiento secundario e investigaciones diagnósticas. Sin embargo, el cegamiento no siempre es posible. Por ejemplo, habitualmente no es posible cegar a las personas con respecto a si se realizó o no una cirugía mayor.

3 Sesgo de detección

El sesgo de detección hace referencia a las diferencias sistemáticas entre grupos en la forma en que los resultados fueron obtenidos. El cegamiento (o enmascaramiento) de los evaluadores puede reducir el riesgo de que conocer qué intervención se recibió, más que la propia intervención, afecta en la medida de los resultados. El cegamiento de los evaluadores puede ser especialmente importante para valorar variables de resultado subjetivas, como el nivel de dolor postoperatorio.

4 Sesgo de desgaste

El sesgo de desgaste hace referencia a las diferencias sistemáticas entre grupos en los abandonos del estudio. Éstos comportan la notificación de los datos de desenlace incompletos. Hay dos razones para los abandonos o los datos de desenlace incompletos en los ensayos

clínicos. Las exclusiones se refieren a situaciones en las que algunos participantes son omitidos de los análisis, a pesar de que los datos sobre sus resultados están disponibles.

El desgaste hace referencia a situaciones en las que los datos sobre los resultados no están disponibles.

5 Sesgo de notificación

El sesgo de notificación hace referencia a las diferencias sistemáticas entre los resultados presentados y los no presentados. En un estudio publicado es más probable que se describan los análisis con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención que los que presentan diferencias no significativas. Este tipo de “sesgo de publicación dentro del estudio” se conoce habitualmente como sesgo de notificación selectivo y puede ser uno de los sesgos más importantes que afecten los resultados de los estudios individuales (Chan 2005).

6 Otros sesgos

Además, hay otras fuentes de sesgo que son relevantes sólo en ciertas circunstancias. Algunas se pueden encontrar solamente en diseños determinados de ensayos (p.ej. el efecto de arrastre [*carry-over*] en los ensayos cruzados [*crossover*] y el sesgo de reclutamiento en los ensayos aleatorizados grupales); algunas se pueden encontrar en un amplio espectro de ensayos, pero sólo en circunstancias específicas (p.ej. contaminación, en la cual las intervenciones del grupo experimental y el control “se mezclan”, por ejemplo si los participantes combinan sus fármacos) y puede haber fuentes de sesgo que solamente se encuentran en un ámbito clínico determinado.

ANEXO B4. LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA. CONCEPTO. (VERSIÓN MADRE 2005 revisada)

En general los ensayos clínicos se realizan con el objetivo de demostrar la superioridad del medicamento estudiado respecto al de referencia. Esta superioridad puede ser de eficacia o de seguridad.

Pero cada vez es más frecuente que el objetivo del ensayo sea demostrar que el fármaco de estudio es igual de eficaz que el de referencia o, al menos, no inferior, bien porque el tratamiento control tenga una eficacia difícil de superar o porque el tratamiento experimental presente otras ventajas, como una administración más cómoda o una menor duración del tratamiento.

Desde el punto de vista de la compañía farmacéutica y de las expectativas de los investigadores que han llevado a cabo el estudio, lo deseable es encontrar evidencias de superioridad del nuevo medicamento. También desde el punto de vista del médico y de los que trabajamos para la salud, las esperanzas están en que el nuevo producto sea superior y permita un avance en la terapia de los pacientes.

Desde el punto de vista de la selección de medicamentos, lo que nos interesa es determinar cuándo un medicamento puede ser clasificado como superior al de referencia y cuándo como equivalente terapéutico, bien porque se haya mostrado equivalencia terapéutica o porque las diferencias encontradas no sean importantes clínicamente.

Este punto de vista tiene interés sobre todo por el concepto de "medicamentos homólogos" dentro de los Programas de Equivalentes Terapéuticos (PET) existentes en los hospitales, que permite la inclusión de varios medicamentos (principios activos) definidos como equivalentes terapéuticos y que se utilizarán indistintamente en función de los costes o de la disponibilidad.

Diferentes tipos de estudios nos pueden aportar información para definir dos fármacos como equivalentes

1-TIPOS DE ESTUDIOS PARA DETERMINAR EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA.

La evidencia de equivalencia terapéutica es un tema mucho más complejo. Como expone *Greene WL et al. Claims of equivalence in medical research: are they supported by the evidence? Ann Intern Med 2000, 132:715-22*, muchos de los estudios publicados que concluyen que dos opciones terapéuticas son equivalentes, tienen importantes defectos conceptuales o metodológicos.

Los siguientes tipos de estudio nos aportan información útil para clasificar dos medicamentos como equivalentes terapéuticos

-Ensayos clínicos directos entre dos opciones con el objetivo de demostrar equivalencia o no inferioridad.

En los últimos años la investigación se ha centrado en desarrollar nuevos fármacos con un perfil similar a algún fármaco de eficacia probada. Se trata de demostrar ventajas en aspectos secundarios como comodidad de administración, intervalos de dosificación o determinados aspectos de seguridad. Por ello es cada vez mayor el número de ensayos clínicos publicados cuyo objetivo no es la superioridad, sino demostrar equivalencia entre dos fármacos (ensayos de equivalencia) o bien demostrar no inferioridad de uno respecto al tratamiento control (ensayos de no inferioridad).

-Ensayos clínicos de superioridad con resultados no significativos

Son ensayos directos entre los dos fármacos cuyos resultados no son significativos estadísticamente, son los llamados ensayos negativos. Aunque existe un sesgo de publicación que hace que este tipo de ensayos no sean frecuentes, es de gran importancia conocer que estos ensayos no evidencian equivalencia, y que la ausencia de significación estadística en un ensayo no es evidencia de equivalencia. Estos ensayos

simplemente no han podido demostrar una diferencia, en general por falta de tamaño muestral.

Ensayos clínicos de superioridad significativos pero clínicamente no relevantes.

En la mayoría de los ensayos publicados de superioridad se muestra una diferencia estadística significativa, pero en la práctica de debe analizar si esta diferencia es importante clínicamente. Se sabe que desde el punto de vista estadístico aumentando el tamaño muestral de forma suficiente se puede lograr $p < 0,05$, en algunos casos en variables de escasa repercusión clínica.

-Ensayos clínicos que comparan cada uno de los medicamentos con un tercer comparador común: placebo u otro fármaco.

Ocurre cuando el ensayo pivotal compara el medicamento nuevo con un medicamento de referencia C, y al mismo tiempo disponemos de otro ensayo clínico del medicamento similar comparado también con C. El medicamento C o tercer comparador suele ser placebo, aunque a veces puede ser un medicamento de referencia. Como se ha explicado en el capítulo I y dado el sistema de autorización y registros de las Agencias como la EMEA, se da con bastante frecuencia.

-Estudios pragmáticos.

Estudios de tipo observacional y ensayos clínicos pragmáticos. Los programas de equivalentes terapéuticos son una realidad en los hospitales y existe abundante bibliografía al respecto. Se publican con frecuencia estudios, la mayoría de tipo observacional y también ensayos clínicos (ver ejemplos en tabla 1 al final del artículo) en que se describen los resultados clínicos derivados de su aplicación práctica. Este tipo de estudios aporta información de gran interés para redactar políticas de intercambio de medicamentos que llevan tiempo en el mercado y tienen la ventaja de que se han realizado en un medio asistencial hospitalario similar al nuestro. Sin embargo cuando evaluamos un nuevo fármaco para su inclusión en el hospital, al tratarse de un producto nuevo, se carece de este tipo de estudios y debemos recurrir a otras fuentes de información.

2. EVALUACION DE EVIDENCIAS EN LA EQUIVALENCIA TERAPEUTICA

Idealmente la equivalencia terapéutica se debe definir basándose en ensayos clínicos de equivalencia y de no inferioridad, pero en la práctica no siempre se dispone de este tipo de ensayos, y es necesario establecer la equivalencia terapéutica mediante evidencias indirectas. Ello es importante para la adecuada aplicación práctica de la evidencia de equivalencia terapéutica, en las decisiones clínicas y especialmente cuando se elaboran documentos de referencia como guías de práctica clínica y guías terapéuticas.

Los conceptos de niveles de evidencia (definidos por el tipo de diseño y metodología de los estudios) y de grados de evidencia (definidos por la calidad de los estudios) forman el eje central en la determinación práctica de la equivalencia terapéutica. Este proceso se inicia con la identificación de la evidencia disponible y, tras la selección de los estudios relevantes (ensayos clínicos controlados y aleatorizados, directamente aplicables a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados), se clasifican en función de su nivel de evidencia.

Desde un enfoque práctico, los estudios que permiten determinar equivalencia terapéutica pueden agruparse en dos grandes grupos: aquellos que permiten *evidenciar* equivalencia y aquellos que permiten *estimar* equivalencia. Sobre la base de la evidencia aportada por cada tipo de ensayo, pueden clasificarse en cinco niveles de evidencia (Tabla). En una última etapa, la evaluación de la calidad y validez de los estudios modula el nivel de evidencia para determinar el grado de evidencia disponible: elevado, moderado, bajo o muy bajo.

Tabla Niveles y grados de evidencia de equivalencia terapéutica.

Tipo de estudio		Niveles de evidencia	Grado de evidencia
“Evidencia”	ECA de equivalencia y de No-inferioridad	1	Elevado
“Estimación”	ECA de superioridad sin relevancia clínica	2	Elevado
	ECA de superioridad sin significación estadística	3	Moderado
	ECA frente a comparador común	4	Moderado
	ECA frente a comparadores diferentes	5	Bajo
	Estudios observacionales		
“Soporte”	Revisiones, GPC, recomendaciones, opinión expertos, juicio clínico	“soporte a niveles anteriores”	

ECAs: Ensayos Clínicos Aleatorizados.

A continuación se exponen de forma resumida los aspectos más importantes a considerar en función del tipo de ensayo clínico y ejemplos prácticos de los ensayos de equivalencia, de no inferioridad y de superioridad.

Ver información ampliada en las referencias:

-Pinteño M, Martínez-López I, Delgado O. *Equivalentes terapéuticos: Concepto y niveles de evidencia. El Comprimido.com* 2006; nº 6: 14-18.

http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/EI%20Comprimido_n_6.pdf

-Delgado O, Puigventós F, Pinteño M, Ventayol P. *Equivalencia terapéutica: concepto y niveles de evidencia. Med Clin (Barc)* 2007; 129 (19): 736-45.

- Nivel 1: Ensayos directos entre ambos fármacos, con diseño de equivalencia o de no inferioridad.

La evidencia de equivalencia es máxima en el caso de que se disponga de estudios directos de equivalencia o de no inferioridad. En el caso de disponer de este tipo de estudio lo importante es determinar la importancia clínica de estos resultados, analizando la práctica asistencial en nuestro medio, si el grupo control es adecuado tanto cualitativamente como en dosificación y duración del tratamiento, así como la calidad del ensayo. En estos casos podemos decir que se dispone de Nivel 1 de evidencia de equivalencia de eficacia y se puede pasar a valorar los datos de seguridad para confirmar que son equivalentes terapéuticos también en este aspecto.

Este tipo de ensayo debe quedar definido desde el diseño del mismo, ya que requiere consideraciones especiales. Su base metodológica se basa en definir cual es la máxima diferencia que se puede encontrar que no se considera clínicamente importante, es el llamado valor “delta”, que viene definido por un valor inferior y otro superior. Si los resultados de las diferencias están dentro del margen establecido podemos decir que los tratamientos son equivalentes. Es importante señalar que lo que se mide no es el valor de la diferencia, sino el IC 95%, y que todo el intervalo debe estar contenido en el margen establecido como equivalente.

Así, los pasos para el diseño de este tipo de estudios es los siguientes (Jones B et al, 1996; Argimon JM 2002) :

-*Definir cuál es la magnitud de la máxima diferencia clínica* que el investigador considera que no se puede superar para considerar equivalentes los tratamientos, es decir intervalo de valores de diferencia (RAR) entre tratamientos compatible con una diferencia sin importancia clínica. Es el valor delta (d) que queda definido entre dos valores límites (-d +d).

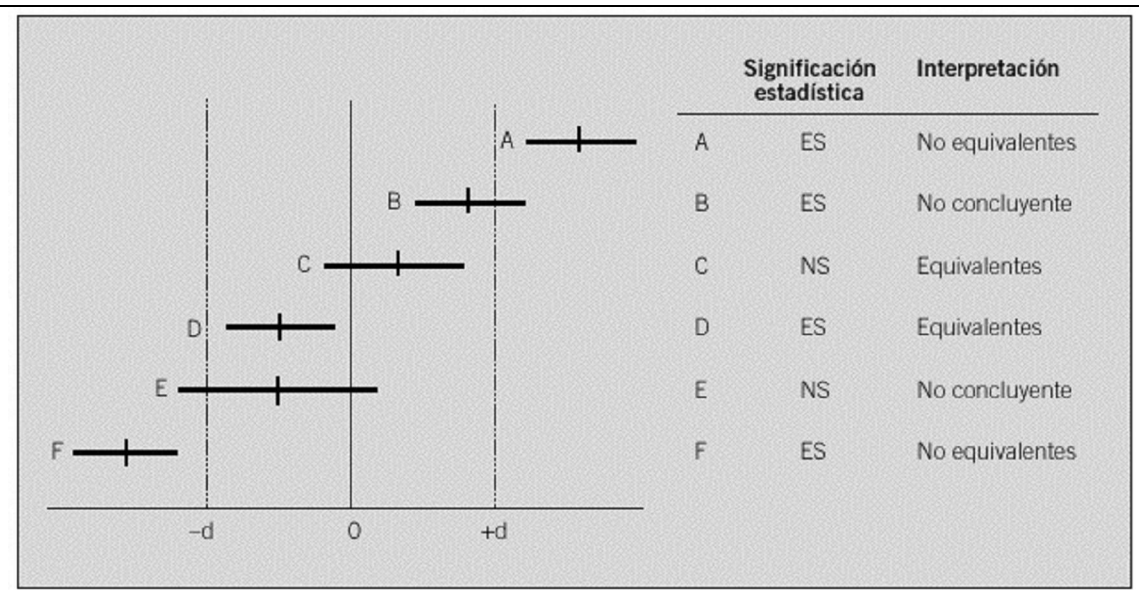
-*Calcular el tamaño muestral adecuado para ello.* De esta forma, si existe una diferencia real igual o mayor, el estudio tiene las suficientes garantías (potencia estadística) para detectarla y descartar la equivalencia terapéutica entre los tratamientos.

-*Intervalos de confianza.* Una vez realizado el estudio, los límites inferior y superior del IC 95% no deben superar esta diferencia previamente definida.

En el ejemplo la representación gráfica $-d$ y $+d$ es el rango de valores mínimo y máximo compatible con equivalencia terapéutica. Los valores del RAR por encima de $+d$ indican que uno de los fármacos es superior a otro, los valores de RAR por debajo de $-d$ indican que uno de los fármacos es inferior al otro. Hay que determinar tanto el valor de RAR como el de su IC95%. En la gráfica **se concluye que los casos C y D son equivalentes** (el IC95% no atraviesa el valor $+d$ ó el $-d$), los casos A y F que no lo son, los casos B y E no son concluyentes (ya que el IC95% atraviesa el valor $+d$ ó el $-d$). Como se observa en la gráfica la interpretación es independiente de si el resultado es estadísticamente significativo, es decir que el IC95% del RAR atravesase el cero.

Gráfica 1

Ejemplo: Posibles resultados de un estudio que compara dos tratamientos con la finalidad de comprobar su equivalencia. $-d$ a $+d$ es el rango de valores compatible con equivalencia terapéutica, preestablecida por los investigadores. ES: Estadísticamente significativo. NS: estadísticamente no significativo. Ref: Argimon JM Med Clin (Barc) 2002, 118:382-4.



Se describen a continuación algunos ejemplos. En todos los ejemplos se evalúa únicamente la eficacia. (Para poder definirlos como equivalentes terapéuticos tendríamos que evaluar además la seguridad).

Tabla 1

Ejemplo: Voriconazol frente a Anfoterina B desoxicolato en aspergilosis invasora
Hebrecht R. N Eng J Med 2002, 347: 408-15

Objetivo primario: Demostrar la no inferioridad de voriconazol, comparado con anfotericina B desoxicolato, en la semana 12, en la población por intención de tratar modificada. Se considera voriconazol no inferior si límite inferior del IC 95% de la RAR era superior a -20% .

Resultado: RAR: $21,2\%$ (IC95%: $+10,4\%$ a $+32,9\%$)..." como el límite inferior del RAR estaba por encima de 0 (y también por tanto a -20%), se consideró que voriconazol no solo no era inferior a anfotericina B desoxicolato, sino que era superior"

En el ejemplo 1 se concluye que no hay equivalencia porque el medicamento en estudio es superior (similar a caso A del gráfico).

Tabla 2

Ejemplo: Caspofungina frente a Anfotericina B desoxicolato en candidiasis invasora.
Mora-Duarte.J. N Eng J Med 2002; 347:2020-9

Objetivo primario: Demostrar la no inferioridad de caspofungina, comparado con anfotericina B desoxicolato en una variable compuesta de eficacia "favorable". Se considera caspofungina no inferior si límite inferior del IC 95% de la RAR era superior a -20% . Se estudia en la población por intención de tratar modificada (MITT) y per protocolo (PP)

Resultado sobre MITT: RAR: $12,7\%$ (IC95%: $-0,7\%$ a $+26,0\%$). La respuesta es mejor para caspofungina aunque no

hay diferencia estadística significativa (el IC incluye el valor 0, $p=0,09$). Como el límite inferior del RAR esta por encima de -20% el estudio demuestra que caspofungina es **al menos equivalente terapéutico** de anfotericina B y que **puede ser superior**

Resultado sobre PP: RAR: 15,4% (IC95%: +1,1% a +29,7%). La respuesta es mejor para caspofungina con diferencias estadísticas significativas (el IC no incluye el valor 0, $p=0,03$). Como el límite inferior del RAR esta por encima de -20% el estudio demuestra que caspofungina es **al menos equivalente terapéutico** de anfotericina B y que **puede ser clínicamente superior**.

En el ejemplo 2 el fármaco en estudio es equivalente en eficacia y puede ser superior (en el análisis PP, similar a caso B de la gráfica).

Tabla 3

Ejemplo: Tenecteplasa frente a Alteplasa en IAM
ASSENT-2 investigators: Lancet 1999; 354: 716-22

El ensayo clínico ASSENT-II se diseñó para establecer la equivalencia de eficacia y evaluar la seguridad entre alteplasa y tenecteplasa. Participaron 16.949 pacientes de 1.021 hospitales y 29 países. Se midió la mortalidad a los 30 días, y las complicaciones hemorrágicas.

Objetivo: Demostrar la no inferioridad de tenecteplasa comparado con alteplasa. Se considera tenecteplasa no equivalente si $>1\%$ mortalidad en RAR o $>14\%$ de RR. Se estudia en la población por intención de tratar modificada (MITT).

Resultado: RAR: 0,028% (IC90%: $-0,55\%$ a $+0,61\%$). RR: 1,004 (IC90%: 0,914-1,104). La respuesta es mejor para alteplasa aunque no hay diferencia estadística significativa (el IC incluye el valor 0). Como el límite de los IC del RAR están por debajo del 1% y los del RR del 14% el estudio demuestra que alteplasa y tenecteplasa pueden **considerarse equivalentes en eficacia**.

En el ejemplo 3 son equivalentes en eficacia (similar a caso C del gráfico).

Tabla 4

Ejemplo: Voriconazol frente a Anfotericina B liposómica en neutropenia con fiebre
Walsh N Eng J Med 2002; 346:225-234

Objetivo primario: Demostrar la no inferioridad de voriconazol, comparado con anfotericina B liposómica en una variable compuesta de eficacia. Se considera voriconazol no inferior si límites del IC **95% de la RAR estaba dentro del -10%** .

Resultado: RAR: $-4,5\%$ (IC95%: $-10,6\%$ a $+1,6\%$). La respuesta es peor para voriconazol aunque no hay diferencia estadística significativa (el IC incluye el valor 0). Como además el límite inferior del RAR está justo por debajo de -10% el estudio **no consigue demostrar que voriconazol es equivalente terapéutico** de anfotericina B liposomal en la indicación de cobertura de pacientes neutropénicos y **puede ser inferior**

En el ejemplo 4 no hay equivalencia. En este caso el medicamento en estudio es posiblemente inferior (similar a caso E del gráfico)

Algunas consideraciones:

-Definir la diferencia "delta" que consideramos relevante necesita de la opinión de expertos clínicos y consenso con las agencias de evaluación. Debe definirse como la diferencia máxima entre los tratamientos sin importancia clínica. Este valor en general es mucho menor (por ejemplo la mitad) que el empleado en los estudios de superioridad para realizar el cálculo del tamaño de la muestra.

-Estrategias de análisis. El análisis de resultados de un ensayo clínico de superioridad se recomienda que se realice por "intención de tratar" porque se garantiza la posición más conservadora, que permitirá valorar los resultados en el caso más desfavorable. Sin embargo en los ensayos clínicos de equivalencia, es necesario también realizar un análisis "per protocol", o de datos observados, es decir, que han sido asignados a un grupo, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, que han recibido el tratamiento completo y que han sido seguidos hasta el final del estudio. Con este enfoque aumentarán las diferencias entre tratamientos, lo que dificulta poder concluir que dos tratamientos son equivalentes, manteniendo la posición más cauta en la interpretación de los resultados. Si los resultados de los dos tipos de análisis no coinciden, es necesario investigar y analizar los subgrupos de pacientes que se han desviado del protocolo.

-A nivel conceptual: En un ensayo comparativo de superioridad suponemos que la hipótesis nula es que no hay diferencias entre los dos tratamientos. En un ensayo de equivalencias suponemos que la hipótesis nula es que al menos hay una diferencia "d" entre los dos tratamientos

- Nivel 2: Ensayos directos entre dos fármacos, con diferencias estadísticamente significativas, pero sin relevancia clínica.

Son ensayos clínicos directos entre dos tratamientos con el objetivo de demostrar superioridad de uno de ellos, que encuentran diferencias estadísticamente significativas, pero que no se consideran importantes clínicamente.

Desde el punto de vista de su evaluación y de la metodología, conviene definir cuál es el valor que podríamos considerar relevante desde el punto de vista clínico, con consideraciones similares a las que se describen para el valor delta. Luego comprobar que ambos extremos del IC95% de la diferencia absoluta de riesgos están por debajo de lo definido como relevante, con el fin de asegurarnos que la equivalencia queda bien determinada.

El punto clave es valorar si la mayor eficacia mostrada por el nuevo fármaco, además de ser estadísticamente significativa es también clínicamente significativa.

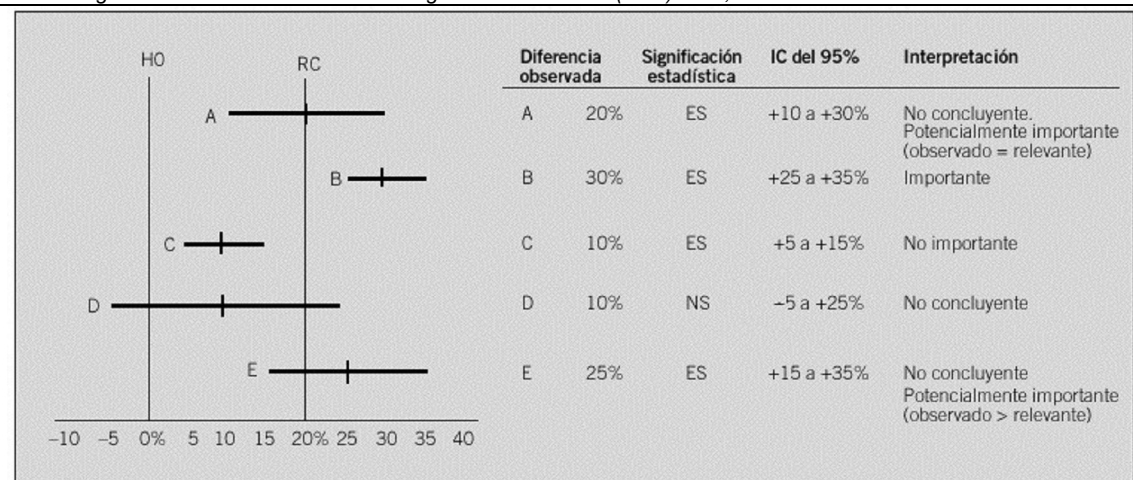
-Hay que establecer a partir de qué valor se considera clínicamente relevante la diferencia. (ejemplo RAR 20 % en la gráfica)

-Determinar si la magnitud de la diferencia (RAR) entre los medicamentos estudiados es superior a la considerada de importancia clínica, y ver si los valores límites del IC 95 % de esta diferencia incluyen el valor establecido como clínicamente relevante. Ver ejemplo gráfico

Gráfica 2.

Resultados hipotéticos de un estudio que compara un tratamiento activo frente a un placebo y utiliza como medidas la diferencia de eficacia (RAR).

Se considera que la mínima RAR relevante clínicamente es del 20 %. ES: Diferencia significativa estadísticamente. NS: No significativa estadísticamente. Ref: Argimon JM Med Clin (Barc) 2002, 118:382-4.



En el caso B, concluimos que un tratamiento es superior al otro desde el punto de vista estadístico y clínico.

En el caso C que es superior desde el punto de vista estadístico pero no se considera importante desde el punto de vista clínico y por tanto que podemos considerarlo que son **equivalentes terapéuticamente**.

El resto de opciones (A, E) no son concluyentes en cuanto a superioridad, pero dado que no podemos excluir que su IC incluya el valor de mínima relevancia clínica, tampoco podemos considerarlos como equivalentes terapéuticos. En el caso E posiblemente sea superior uno de los grupos.

- Nivel 3: Ensayos no significativos estadísticamente.

Son ensayos clínicos directos entre dos tratamientos con el objetivo de demostrar superioridad de uno de ellos, pero que no encuentran diferencias estadísticamente significativas. Hay que tener en cuenta que la ausencia de significación estadística no significa equivalencia terapéutica, ya que no se puede concluir que ambos tratamientos son equivalentes, sino que no hay suficientes pruebas para afirmar que sean diferentes (la falta de significación estadística puede deberse a que el tamaño de la muestra sea pequeño, la dispersión de los datos sea elevada y la magnitud de la diferencia sea más pequeña de la esperada), pero en la práctica asistencial estos resultados pueden llegar a establecer que no hay datos de superioridad entre los tratamientos ensayados.

Son los ensayos “negativos”, que no son habituales, pues la mayoría de estudios publicados encuentran diferencias estadísticas significativas, al menos en los resultados principales. Además existe el sesgo de publicación, de manera que muchos de los ensayos clínicos con resultados de diferencias estadísticas no significativas no llegan a publicarse.

El punto clave a tener en cuenta en este tipo de ensayos, es que la ausencia de significación estadística en un ensayo clínico no significa equivalencia terapéutica (ver cuadro).

El rechazo de la hipótesis nula :

El método estadístico habitual se basa en la utilización de los denominados contrastes de hipótesis, que obligan al investigador a concretar su problema en dos hipótesis (H_0 =nula y H_1 =alternativa). El objetivo es demostrar la existencia de diferencias y por tanto, en relación a las hipótesis planteadas, el rechazo de la hipótesis de igualdad o hipótesis nula (H_0).

Por convenio, generalmente se acepta que la probabilidad de equivocarse al concluir que hay diferencias (el llamado error de primera especie) es de un 5 % (alfa=0,05). Por otro lado, se establece que la probabilidad de equivocarse al concluir que no existen diferencias entre ambos tratamientos (error de segunda especie) es menos exigente, a menudo del 20 % (beta=0,20) (Ref Gich 1995).

*Cuando el valor de $p > 0,05$, se considera que la probabilidad de que el resultado obtenido sea debido al azar es demasiado elevada y se **concluye que no son estadísticamente significativos**. No se puede concluir que ambas intervenciones son iguales, sino que **no hay suficientes pruebas para afirmar que son diferentes** (Ref Argimon 2002).*

La falta de significación estadística puede deberse a que el tamaño de la muestra es pequeña, la dispersión de datos elevada y/o la magnitud de la diferencia pequeña

Al diseñar un estudio de este tipo, los investigadores establecen la **magnitud mínima de la diferencia o asociación que consideran de relevancia clínica** y de acuerdo con ella calculan el **tamaño de la muestra** necesario.

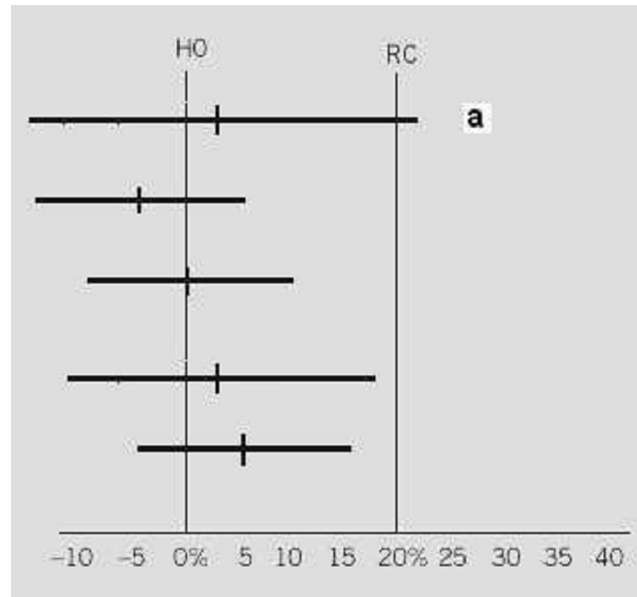
Al finalizar el estudio la interpretación del resultado debe tener en cuenta esta magnitud. Se ha de determinar, por ejemplo, si el RAR obtenido y su IC 95% es superior o no, a dicho valor de relevancia clínica establecido previamente.

Ver ejemplo en la gráfica :

-El valor de RAR que se considera clínicamente relevante en el ejemplo es 20 %.

-En el primer caso (parte superior (a)) no se presenta diferencias estadísticamente significativas pero no podemos descartar que haya una diferencia clínicamente relevante superior a 20%. El resultado es que posiblemente la eficacia sea comparable o superponible, pero no se puede ser concluyente (no se puede descartar que sea superior).

-El resto de resultados de la gráfica no muestran diferencias estadísticamente y que además su IC no atraviesa el valor 20 %. Si el tamaño de la muestra se ha calculado respecto a este objetivo, podremos considerar que de existir diferencias, estas serán **de poca entidad clínica** y en la práctica los podemos considerar de eficacia **comparable o equivalente**.



En los análisis de **subgrupos** o en caso de resultados de objetivos secundarios, en general de tamaño muestral menor, se dará una situación similar, en general en este caso los IC 95% serán más amplios y se darán más situaciones del tipo "no concluyente".

Limitaciones:

Un punto importante es contrastar si la magnitud de la diferencia considerada de relevancia clínica para el cálculo del tamaño muestral, es realmente un valor que según nuestros conocimientos o el conocimiento de expertos en el tema, es adecuada. Muchas veces el tamaño muestral depende de factores como el número de pacientes que se estima es posible reclutar, de los recursos disponibles para realizar el ensayo o de otros factores.

En general en los estudios de superioridad la definición de la magnitud de la diferencia clínicamente importante es bastante superior a la de los estudios de equivalencia (ejemplo x 2). Este hecho además de la naturaleza y objetivos distintos de cada ensayo hace más difícil el ser concluyente. Por ello, el nivel de evidencia aportado por los ensayos clínicos comparativos cuando se analizan para definir equivalencias, es inferior al de los ensayos diseñados para determinar equivalencia o no inferioridad.

La elección y aplicación de valores de la que van a considerarse de significación clínica de un RAR siempre es difícil. El problema reside en definir qué se entiende por una magnitud no relevante clínicamente. Una orientación sobre cual es la magnitud de un resultado clínicamente significativo, es que al menos debe superar la variabilidad producida en el medio asistencial por la propia característica de la atención sobre un tipo de paciente y enfermedad. Es importante decir que este margen de equivalencia depende de la categoría de la variable. Si es mortalidad el margen es muy estrecho o inadmisibles, si hablamos de variables blandas el margen puede ser amplio (hemoglobina glucosilada, glucemias). Es decir, el margen de equivalencia depende de la calidad de la variable.

En un segundo nivel de nuestra estimación podemos sustituir el valor de RAR establecido como aceptable por el que creamos más apropiado, y analizar los resultados del ensayo desde este punto de vista.

En el análisis de subgrupos, también es un factor limitante ya que el número de sujetos en el subgrupo es menor que el establecido para el tamaño muestral del objetivo principal.

En general para dar más robustez a las conclusiones, en este tipo de ensayos, debemos contrastar los resultados con información adicional. Ejemplo, existencia de varios estudios con

resultados similares, conclusiones y discusión expresada por los autores del mismo y otras fuentes secundarias.

Ejemplo:

Tabla 5						
Ejemplo: Ensayos clínicos de atosiban versus estimulantes beta-2. Efectividad superponible en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro.						
<i>Tres ensayos clínicos publicados (ver tabla siguiente) comparan atosiban con fármacos adrenérgicos beta estimulantes (ritodrina, salbutamol, terbutalina). Se dispone de un metaanálisis que resume los tres estudios anteriores (Moutquin JM et al Br J Obstet Gynaecol 2001).</i>						
<i>El tamaño de la muestra se calculó para detectar un 18 % de aumento de eficacia tocolítica .</i>						
Ensayos clínicos frente a estimulantes beta-2						
	Tto de referencia (pac de cada grupo)	Tiempo de eval.	Resultados		P	RAR (IC 95%)
			Número de mujeres no parto			
			Atosiban	Tto de referencia		
Moutquin ,2000 247 mujeres	Atosiban n=126 Ritodrina n=121	48 h 7 días	84,9% 73,0%	86,8% 76,0%	0,99 0,85	-1,9 % (-10,5% a +6,8%) -3 % (-13,9% a +7,8%)
French/Austr Atosiban invest group 2001 241 mujeres	Atosiban n=119 Salbutamol n= 122	48 h 7 días	93,3% 89,9%	95,0% 90,1%	0,67 0,93	-1,8 % (-7,7% a +4,1%) -0,2 % (-7,8% a +7,3%)
European Atosiban invest group 2001 245 mujeres	Atosiban n=116 Terbutalina n=129	48 h 7 días	86,1% 76,5%	85,3% 67,4%	0,78 0,07	+0,9% (-7,8% a +9,7%) +9,3% (-1,9% a +20,4%)
Sumario de los tres estudios anteriores						
Moutquin. 2001 733 mujeres	Atosiban n=363 Beta adren n=379	48 h 7 días	88,1% 79,7%	88,9% 77,6%	0,99 0,28	-0,8% (-5,4% a +3,8%) +2% (-3,9% a +7,9%)
Resultado:						
-En dos de los estudios se muestra una tendencia a menor efectividad de Atosiban sin sobrepasar el límite definido.						
-En el tercero, la evaluación a los 7 días con un IC (-1,9% a +20,4%), podría considerarse como no concluyente.						
-Globalmente y los resultados del metaanálisis muestran una equivalencia de efectividad de Atosiban y beta-adrenérgicos a los 48 h y a los 7 días.						
(Nota: Ver informe EMA que confirma estos resultados de efectividad equivalente y al mismo tiempo indica que hay algunas diferencias al analizar por separado la toxicidad y la eficacia.)						
Ref:						
Moutquin , Am J Obstet Gynecol 2000, 182: 1191-9						
French/Austr Atosiban invest group , Europ J Obstet Gynecol 2001 98:188-95						
European Atosiban invest group Acta Obstetr Gynecol Scand 2001; 80: 413-22						
Moutquin. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108:133-42						
Informe EMA 2000 (CPMP 253/99)						

- Nivel 4: Ensayos diferentes frente a un tercer comparador común.

En la práctica pocas veces podemos aplicar los niveles de evidencia anteriores, ya que frecuentemente no se dispone de estudios comparativos directos de los dos medicamentos que queremos valorar. En cambio podemos disponer de ensayos independientes de dichos medicamentos respecto a un tercer comparador común o a placebo. En estos casos se puede realizar la comparación por métodos indirectos ajustados, que nos proporcionan información útil de la eficacia comparativa de las intervenciones.

En este caso debe valorarse la realización de una **Comparación Indirecta**. Ver apartado x x

- Nivel 5: Ensayos frente a comparadores diferentes y estudios observacionales.

Las evidencias que nos aportan este tipo de estudios es inferior a las anteriores, ya que en este caso estamos ante ensayos diferentes de cada tratamiento frente a comparadores diferentes, o bien resultados de estudios observacionales de cohortes o de casos-control. En este caso se valora igualmente que los resultados tengan un margen de respuesta con sentido clínico, la eficacia de cada uno de los comparadores en otros estudios y que los IC95% de los resultados se solapen para las mismas variables de los resultados.

- Documentación de apoyo: Revisiones, Guías clínicas, Recomendaciones, Opinión de expertos, Juicio clínico.

En general este tipo de estudios aportan un nivel de evidencia bajo, pero resultan de utilidad para apoyar las evidencias aportadas por los niveles 1 a 5, que son los que se basan en estudios primarios. Las revisiones sistemáticas y metaanálisis se realizan con frecuencia, estudiando de forma global los ensayos de un determinado grupo terapéutico. La evidencia de equivalencia terapéutica puede derivarse de la de los resultados de la revisión.

En otros casos de revisiones, se llega a conclusiones o se realizan recomendaciones que engloban diferentes principios activos de un grupo terapéutico, sin especificar preferencia por ninguno de ellos. Ello es una forma no explícita de asumir la equivalencia ente los mismos. Un caso similar es el de las GPC, que muchas veces realizan una recomendación, mencionando el grupo terapéutico y no específicamente un agente del grupo sobre otro, lo que implícitamente indica que no existe una preferencia por alguno. En estos casos se debe ser cauteloso y revisar bien las fuentes primarias sobre las que se basa el nivel de evidencia y grado de recomendación, para ver si realmente los diferentes medicamentos del grupo pueden considerarse equivalentes.

Finalmente no hay que olvidar que para realizar recomendaciones prácticas basadas en los niveles de evidencia de equivalencia terapéutica, deben tenerse en cuenta tanto los resultados de eficacia, como los de seguridad. En este aspecto los criterios a aplicar son los mismos, pero teniendo en consideración que los datos de seguridad, siempre son más limitados, y precisan de más tiempo de uso del fármaco para ser confirmados y valorados de forma adecuada.

ANEXO B5. COMPARACIONES INDIRECTAS CONCEPTOS

Glosario

- Comparación narrativa o informal o no ajustada: Comparan directamente los resultados de los brazos de tratamiento de los estudios evaluados, considerando que hay un grupo control común, y realizan una comparación informal por ejemplo comparando directamente los IC95% y su solapamiento, pero sin aplicar pruebas estadísticas. Se expresa normalmente de forma narrativa. No tienen validez
- Comparaciones indirectas ajustadas (*adjusted indirect comparison*). Algunos autores consideran que es inapropiado utilizar esta expresión y que es más apropiado utilizar comparaciones indirectas con un comparador de referencia. En este caso a partir de ECA que valoren por separado la eficacia de dos tratamientos de interés (A y B) frente a un comparador o control común C (A vs C y B vs C), se puede comparar de manera indirecta la eficacia de A vs B, en este caso se preserva la asignación aleatoria original de los pacientes incluidos en los diferentes ECA. La validez de los resultados de este método implica asumir que el efecto de ambos tratamientos es consistente entre los ECA de ambos grupos, así los resultados de A y B vs C debería ser intercambiables.

En este caso para conseguir la intercambiabilidad es preciso que no existan diferencias importantes en las características de los pacientes y en la calidad de los estudios incluidos.

- Metaanálisis de redes de tratamientos (*network meta-analysis*). Síntesis simultánea de todas las parejas de comparaciones con más de 2 intervenciones. Habitualmente se les llama "metaanálisis de tratamientos múltiples" ("MTM"), metaanálisis en red o metaanálisis de comparaciones de tratamientos mixtos ("*CTM*"-*Mixed treatment comparison MTC*). Los metaanálisis de tratamientos múltiples se pueden utilizar para analizar estudios con múltiples grupos de intervención, y resumir estudios que hacen diferentes comparaciones de intervenciones.
- Red de evidencia con lazo cerrado (*Closed loop network of evidence*). Red de evidencia donde más de dos intervenciones están siendo comparadas indirectamente y al menos un par de intervenciones están siendo comparadas directa e indirectamente.

Métodos estadísticos para realizar comparaciones indirectas

- Método de Bucher. Es uno de los métodos estadísticos más utilizados para la comparación indirecta ajustada debido a su menor complejidad. Se puede aplicar con diferentes estimadores (diferencias de medias, riesgos relativos, *odds ratios*, diferencias de riesgos, *hazard ratios*). Presenta un solo comparador común. Bucher et al¹ fueron los primeros en describir una comparación indirecta ajustada, permitiendo establecer una estimación indirecta del efecto relativo de 2 intervenciones A y B usando información de ECA que comparan cada una de estas intervenciones frente a un comparador común C (placebo o tratamiento estándar). En esta aproximación se obtiene la estimación directa de los efectos relativos de A versus C y B versus C, junto con medidas apropiadas de incertidumbre, usando un metaanálisis de parejas. Estas estimaciones se combinan apropiadamente para elaborar una estimación indirecta del efecto relativo de A versus B. Además se elabora una medida adecuada de incertidumbre para la estimación indirecta.

Se pueden realizar los cálculos en la calculadora ITC, desarrollada por Wells G et al² <http://www.cadth.ca/index.php/en/publication/884> y <http://www.cadth.ca/index.php/en/itc-user-guide>

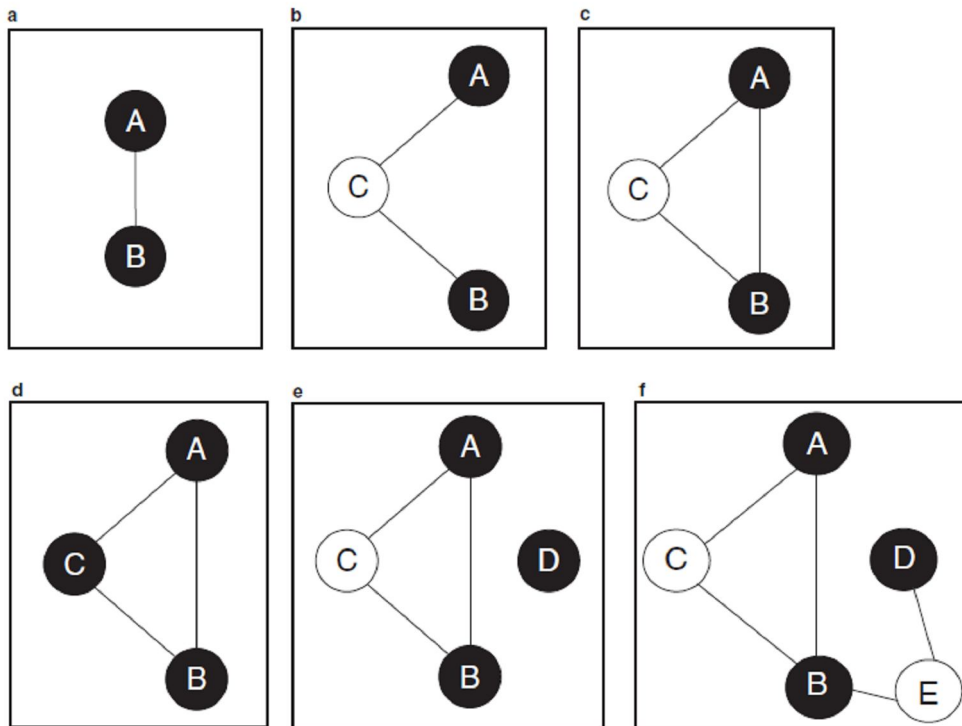
- Comparaciones de tratamientos mixtos (*Mixed treatment comparison –MTC*). Utilizan técnicas estadísticas metaanalíticas. Aproximación bayesiana descrita por Lu

and Ades³ mediante la cual la evidencia directa e indirecta de comparaciones por pares puede ser combinada, y las intervenciones que no han sido comparadas directamente son enlazadas a través de comparadores comunes. Son útiles para detectar inconsistencia en la evidencia disponible⁴. Proporciona información del efecto de cada intervención relativa a cada una de las otras, tanto si se han comparado o no directamente.

- **Metaanálisis de redes de tratamiento de Lumley⁵ (*Networks meta-analysis*).** Aproximación frecuentística descrita por Lumley en la que la evidencia directa e indirecta se combina cuando hay al menos un lazo cerrado de evidencia que conecta dos intervenciones de interés.

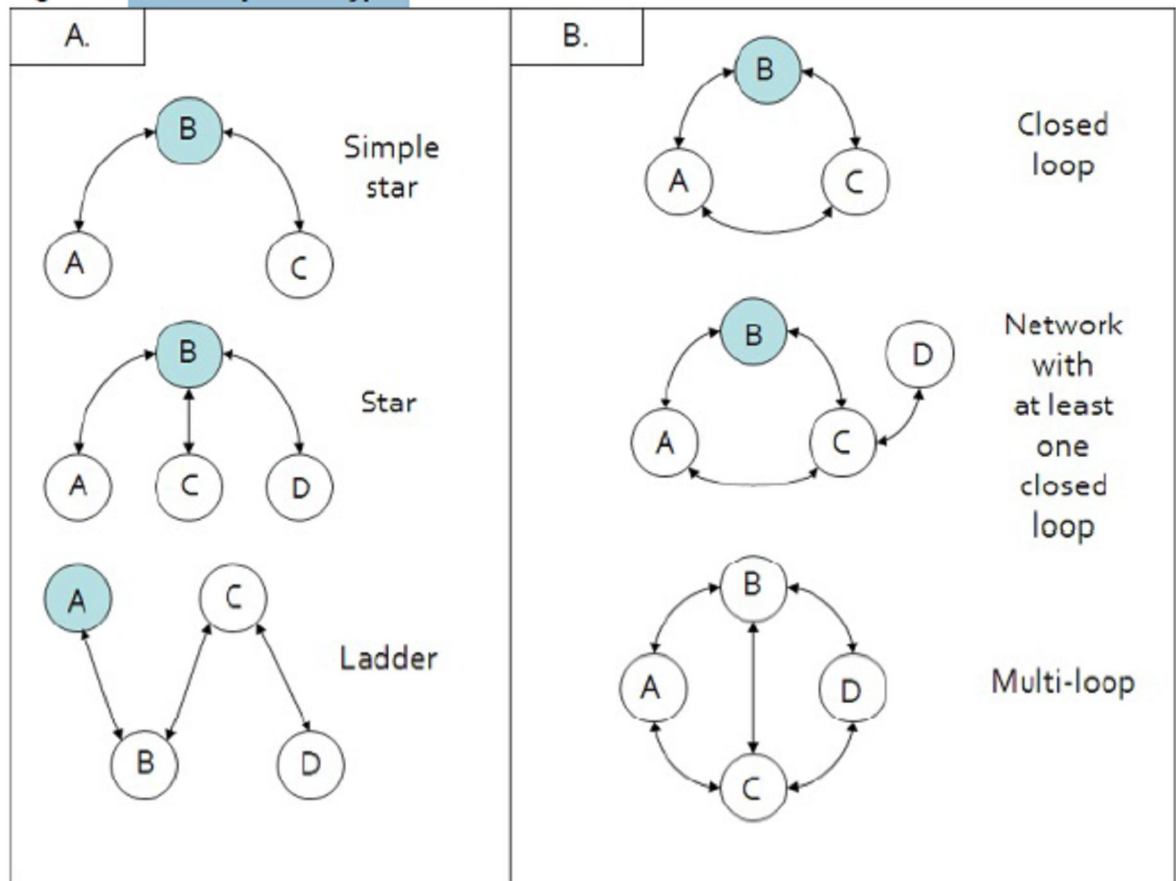
Las redes de tratamiento y las comparaciones indirectas se evalúan en términos de su geometría, por ejemplo cuando todos los tratamientos se han comparado frente a un comparador común pero no entre ellos se obtiene una red en forma de estrella. Si todas las intervenciones se han comparado entre sí se obtiene un polígono.

Ejemplos gráficos:

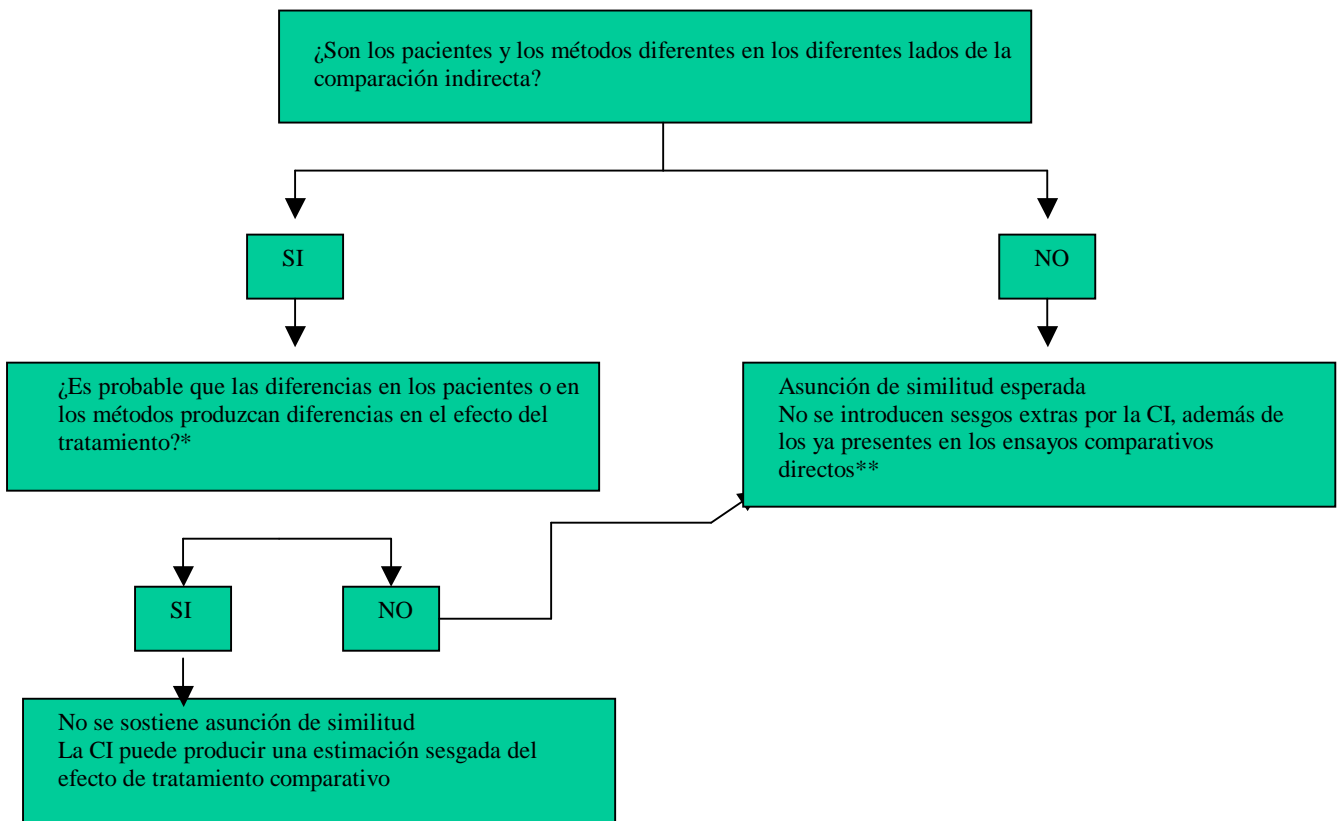


Diagramas de redes para estructuras de evidencia: a) escenario de un metaanálisis de parejas estándar; b) comparación indirecta; c) MTC; d) MTC en la que todos los tratamientos se están valorando; e) red de evidencia desconectada; f) red conectada por extensión de la red usando un comparador común que atraviesa la discontinuidad. Los círculos sombreados indican que estos comparadores están siendo valorados⁶.

Las redes que no contienen lazos cerrados como el ejemplo a de la figura siguiente no pueden ser analizadas usando el método frecuentística de Lumley. En los ejemplos de la figura B se pueden analizar tanto por la aproximación de Lumley's network meta-analysis o por la aproximación Bayesiana MTC

**Puntos clave:**

- ✓ En ausencia de evidencia comparativa directa suficiente, las comparaciones indirectas pueden ser consideradas como una herramienta analítica adicional, aunque son inciertas y la interpretación de los resultados debe realizarse cuidadosamente.
- ✓ Para que el análisis indirecto sea fidedigno, los estudios deben ser similares en términos de calidad, factores relacionados con la aplicabilidad (población, Intervención), medidas de resultados e incidencia de efectos adversos.
- ✓ No usar comparaciones indirectas no ajustadas
- ✓ Las comparaciones indirectas permiten estimar comparaciones de tratamientos sin evidencia base para hacer todas las comparaciones de tratamiento y establecer prioridad de cual es la mejor.
- ✓ La validez del método de la comparación indirecta ajustada depende de la consistencia de los efectos de los tratamientos en los distintos estudios.
- ✓ Un problema metodológico potencial de las CI es la modificación del efecto del tratamiento, es decir la diferencia en el tamaño o la dirección del efecto del tratamiento según las diferencias en las características de los pacientes o los métodos de estudio (asunción de semejanza). Ver algoritmo propuesto por Coory M and Jordan S



*Depende de la medida de efecto del tratamiento usada y es menos común para medidas relativas (cociente de probabilidades, riesgo relativo) que aritméticas (diferencia del riesgo, NNT).

** Si los dos grupos de ensayos comparativos directos están sesgados de manera similar (e.g. debido a cegamiento inadecuado o a retiradas no consideradas), después la comparación indirecta puede contrarrestar el sesgo y proporcionar una estimación no sesgada.

- ✓ Evitar sobreestimar los hallazgos basándose en comparaciones indirectas cualitativas. Una comparación indirecta cualitativa puede ser útil cuando existe un amplio grado de solapamiento en los intervalos de confianza.
- ✓ Si los resultados de la evidencia directa e indirecta son conflictivos evaluar los similitudes y diferencias de los estudios
- ✓ La evidencia disponible sugiere que los estudios con riesgo de sesgos exageran los efectos de los tratamientos.

REFERENCIAS

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91.

Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program]. Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009

Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004;23(20):3105-24.

Caldwell DM, Welton NJ, Ades AE. Mixed treatment comparison analysis provides internally coherent treatment effect estimates based on overviews of reviews and can reveal inconsistency. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(8):875-82.

Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med.* 2002;21(16):2313-24.

GENESIS-SEFH Programa MADRE versión 4.0 Manual de Procedimientos	Versión:	4.0
	Fecha:	10-12-2012
	Página:	139

Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67

DOCUMENTOS DE CONSULTA

Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. *Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis*. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009. Disponible en: <http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications/search/publication/884> [acceso:28/05/2010]

Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R, Bradburn M, Eastwood AJ; International Stroke Trial Collaborative Group. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess*. 2005;9(26):1-134, iii-iv. Disponible en: <http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ926.htm> [acceso:26/09/2010]

Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003;326(7387):472. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC150178/pdf/472.pdf> [acceso:26/09/2010]

Dias S, Welton NJ, Sutton A, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. NICE DSU Technical support document 4: Inconsistency in networks of evidence based on randomized controlled trials. Disponible en: http://www.nicedsu.org.uk/TSD%204%20Inconsistency_05_05_11_FINAL.pdf [acceso: 30/10/11]

What is indirect comparison?. What is...? Series. February 2009. Disponible en: http://www.whatisseries.co.uk/whatis/pdfs/What_is_ind_comp.pdf [acceso 15/05/2010]

Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre del Rey EJ, Ventayol Bosch P. Editorial: Comparaciones indirectas. *Farm Hosp*. 2012; 36:173-5.