

Guía para la elaboración de informes de síntesis de evidencia: medicamentos

Documento Metodológico

Índice

1. Listado de abreviaturas.....	2
2. Introducción.....	3
3. Objetivos	4
4. Metodología de elaboración de la guía.....	5
5. Informes de Síntesis de Evidencia: medicamentos	7
6. Referencias	19
7. Anexos	22

1. Listado de abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

FDA: *Food and Drug Administration*

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EINA: Estudio de intervención no aleatorizado

EMA: *European Medicines Agency*

EPAR: *European Public Assessment Report*

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias

EUnetHTA: *European network for Health Technology Assessment*

HR: *Hazard Ratio*

GIN: *Guidelines International Network*

GPC: Guía de Práctica Clínica

HTA: *Health Technology Assessment*

IC: Intervalo de Confianza

NGC: *National Guideline Clearinghouse*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

NIHR: *National Institute for Health Research*

NNH: Número necesario de pacientes a tratar para evitar un efecto adverso

NNT: Número necesario de pacientes a tratar

OR: *Odds ratio*

PICO (D): *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*

POP: *Planned and Ongoing Projects*

RAR: Reducción absoluta del riesgo

RR: Riesgo relativo

SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

2. Introducción

Los informes “Síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia científica disponible sobre fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso.

Se elaboran para servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos. Ello exige delimitar y hacer explícito el proceso de evaluación garantizando el rigor científico y su calidad metodológica.

Usuarios diana

Este documento constituye la guía para la elaboración de informes de síntesis de evidencia de medicamentos que realiza la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA). Estos informes son una herramienta de ayuda a la toma de decisiones utilizada en las actividades relacionadas con la participación del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) en el Grupo de Coordinación del Posicionamiento Terapéutico de Medicamentos de Uso Humano, de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

La guía está dirigida a los técnicos evaluadores de la AETSA. Podría ser de utilidad, igualmente, a investigadores, clínicos, profesionales del sistema sanitario y asesores de otros organismos públicos implicados en elaborar y revisar informes de síntesis de evidencia.

3. Objetivos

Desarrollar y describir la metodología empleada para elaborar informes de “Síntesis de evidencia: medicamentos”, de nuevos medicamentos o de nuevas indicaciones de medicamentos previamente autorizados.

4. Metodología de elaboración de la guía

Para su elaboración se ha tenido en cuenta el conocimiento generado en los grupos de trabajo de la *European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*, de la cual AETSA es miembro activo desde su creación en 2006. Este conocimiento está recogido de forma explícita en el documento denominado *Health Technology Assessment (HTA) Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*¹ y en siguientes guías metodológicas de EUnetHTA:

- *Comparators & Comparisons: Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s)*². *Direct and indirect comparisons*³.
- *Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: Clinical Endpoints*⁴. *Surrogate Endpoints*⁵. *Composite endpoints*⁶. *Health-related quality of life and utility measures*⁷. *Safety*⁸.
- *Levels of evidence. Internal validity of randomized controlled trials*⁹. *Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment*¹⁰.

El *HTA Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals* es un documento modelo que permite estructurar la información relevante de evaluación de tecnologías sanitarias facilitando el uso local y la adaptación de la información o ayudando a la producción de informes. El modelo consta de cuatro dominios de evaluación: “problema de salud y uso actual de la tecnología”, “descripción y características técnicas de la tecnología”, “seguridad” y “efectividad”.

Adicionalmente, se han revisado y valorado los documentos metodológicos de evaluación “*Rapid Response Service*” de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*¹¹, “*Horizon Scanning in Oncology reports*” de *Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment*¹², “*A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies*” de *EuroScan International Network*¹³, y los documentos de evaluación del *National Institute for Health Research (NIHR) Horizon Scanning Centre*¹⁴, *Cochrane response rapid review*¹⁵ y *Evidence summaries* del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*¹⁶.

Las secciones en las que se divide este tipo de informe son las siguientes:

- Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada
- Descripción de la enfermedad
- Tratamiento de referencia de la patología
- Evaluación de la eficacia y seguridad
- Puntos clave

Las tres primeras, tienen por objetivo definir los tres primeros componentes de la pregunta de investigación o pregunta PICO (D) (**P**opulation, **I**ntervention, **C**omparator, **O**utcomes, **S**tudy **D**esign).

El apartado de evaluación de la eficacia y seguridad tiene por objeto presentar la síntesis de datos relativos a eficacia y seguridad, en comparación con los tratamientos de referencia, dejando claramente definido de qué información sobre el nuevo medicamento o la nueva indicación se dispone en el momento de elaborar el informe. También se presentan las principales fortalezas y limitaciones detectadas de la evidencia disponible, incluyendo la valoración de la validez interna de la evidencia evaluada así como la aplicabilidad de la misma. Igualmente se recogen los *gaps* de evidencia detectados (si los hubiera).

En el último apartado del informe, se resumen los puntos clave de la evaluación de la eficacia y seguridad junto con el nivel de evidencia.

La guía debe considerarse como un documento que se revisará y actualizará de forma periódica para incorporar las mejoras identificadas en el proceso establecido.

A continuación, se describen las distintas secciones de las que constarán los informes de síntesis de evidencia y su contenido. Este contenido está en relación con las preguntas de investigación establecidas para cada uno de los dominios del *Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*¹. En el Anexo I se detallan las preguntas de investigación genéricas definidas para cada uno de los dominios.

5. Informes de Síntesis de Evidencia: medicamentos

Estructura y contenidos

Tipo de informe

El título deberá ser breve y conciso, quedando explícito el fármaco a evaluar y la patología o enfermedad para la que se aplica. Por regla general, se expresará como se indica a continuación:

(Fármaco) en (patología)
Eficacia y seguridad

Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En este apartado se describirán las principales características del medicamento a evaluar. Para su elaboración se consultarán las siguientes fuentes de información: ficha técnica del medicamento e informe de evaluación de la *European Medicines Agency* (EMA) [*European Public Assessment Report* (EPAR)], indicando fecha de publicación del informe. En su defecto, si aún no se ha publicado el EPAR se consultará el informe de la *Food and Drug Administration* (FDA). En todos los casos se aclarará si se trata de un nuevo medicamento o si trata de una nueva indicación para un medicamento ya autorizado.

Se responde así, de un modo sintético a determinadas preguntas de investigación contempladas en los dominios “problema de salud y uso actual de la tecnología” y “descripción y características técnicas de la tecnología” propuestas por EUnetHTA en el *HTA Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*¹ (Anexo I).

Los datos se presentarán en una tabla como la que figura a continuación.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC.	
Mecanismo de acción	
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	
Posología recomendada	
Vía de administración	
Presentación	
Titular de la autorización de comercialización	

Descripción de la enfermedad

En este apartado se describirá, de forma breve, el problema de salud que constituye la indicación para la que se realiza la evaluación del medicamento. Debe dirigirse a facilitar la comprensión y lectura crítica del informe por un profesional no necesariamente experto en el área clínica. Se describirá brevemente la epidemiología, presentación clínica, factores de riesgo y factores pronóstico.

Se responde, por tanto, de un modo sintético a determinadas preguntas de investigación contempladas en el dominio “problema de salud y uso actual de la tecnología” propuestas por EUnetHTA en el *HTA Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*¹ (Anexo I).

Tratamiento de referencia de la patología

Este apartado es fundamental, pues de él se deriva el establecimiento de comparadores en el proceso de evaluación, parte crítica en la pregunta PICO. Para su elaboración se resumirán las recomendaciones establecidas en las principales guías de práctica clínica (GPC). Para su identificación se consultarán como mínimo las bases de datos *National Guideline Clearinghouse (NGC)* y *Guidelines International Network (GIN)*, y las páginas webs de las principales sociedades científicas implicadas (españolas, europeas y americanas). También se puede obtener información sobre el comparador en informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), en los informes de agencias reguladoras y en documentos de consenso. Como norma general, se considerarán las guías publicadas en los últimos cinco años. En el caso de los medicamentos oncológicos, solo se tendrán en cuenta las guías publicadas en los últimos tres años.

También se realizará una descripción de la práctica habitual en el ámbito del SSPA. Esto no será necesario, cuando exista una elevada concordancia entre las recomendaciones establecidas por las distintas guías, y éstas además sean coincidentes con la práctica establecida en el SSPA.

Se responde, por tanto, de un modo sintético a determinadas preguntas de investigación contempladas en el dominio “problema de salud y uso actual de la tecnología” propuestas por EUnetHTA en el HTA *Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*¹ (Anexo I).

Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología:

Para la elaboración de este apartado el primer paso será el establecimiento de la pregunta PICO. Para ello, se construirá una tabla similar a la tabla 2, donde se especificarán la población, el medicamento a evaluar, el/los comparador/es óptimo/s, las variables de resultado y los diseños de los estudios a considerar.

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) (*Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*).

Población	
Intervención	
Comparador(es) más apropiado(s)	
Resultados de eficacia y seguridad	
Diseño de los estudios	

Para la selección de los comparadores y variables de resultado a considerar se seguirán las recomendaciones establecidas en las guías metodológicas de EUnetHTA^{2,4-8}. En caso de ser necesario se incluirá una breve justificación en base a los criterios establecidos en los Anexos II y III, respectivamente:

- En el Anexo II se recogen las recomendaciones para la selección de comparadores más adecuados, basadas en la guía metodológica de EUnetHTA para la elección de comparadores².
- En el Anexo III se recogen las recomendaciones sobre la selección de las variables, basadas en las guías metodológicas de EUnetHTA relacionadas con los variables empleadas en la valoración de la efectividad relativa de fármacos, y versan sobre: variables clínicas, subrogadas, compuestas, medidas de calidad de vida y utilidad y seguridad⁴⁻⁸.

De forma general, los diseños de los estudios a seleccionar serán los que se indican a continuación, en el siguiente orden: informes de ETS, metanálisis (en red y/o tradicional), revisiones sistemáticas y ensayos clínicos

pivotales [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en fase III y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA].

En el Anexo IV se recogen las recomendaciones para el empleo de comparaciones directas e indirectas, basadas en la guía metodológica de EUnetHTA de comparaciones directas e indirectas³.

Búsqueda bibliográfica:

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se llevará a cabo una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* y *MEDLINE*. Se revisarán los documentos publicados en los últimos tres años. Además, se realizará una búsqueda manual en las páginas webs de agencias reguladoras como la EMA (para localización del EPAR, en el caso que ya estuviera publicado) y la FDA, y de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como el NICE y la CADTH. Igualmente se realizará una búsqueda de ensayos clínicos en desarrollo en la base de datos *clinicaltrial.gov* (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>).

Adicionalmente se buscará en la base de datos *Planned and Ongoing Projects (POP database)* que permite a las agencias de ETS europeas compartir información en relación a los proyectos planeados, en desarrollo y recientemente publicados por cada agencia (el acceso está actualmente restringido a las agencias que colaboran en la red europea EUnetHTA).

Evaluación de la calidad:

Para la evaluación del riesgo de sesgos de los ECA incluidos se utilizará la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁷. En el caso de las revisiones sistemáticas, su calidad metodológica será evaluada mediante el listado de comprobación AMSTAR¹⁸. Ambas herramientas recomendadas en la guía metodológica de EUnetHTA⁹. Para la valoración crítica de los EINA se utilizará la lista de comprobación TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*) versión 1.0.¹⁹, que establece los puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estos estudios. Todos ellos se detallan en el Anexo V.

El nivel de evidencia de los estudios incluidos se indicará (en el apartado de puntos clave) según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*²⁰ (Anexo VI).

Siempre que sea posible, la selección de los artículos, lectura crítica, extracción y análisis de los resultados se realizará por pares.

Resultados de eficacia y seguridad:

En el caso de que se localicen informes de ETS se valorará si se puede hacer uso del documento, es decir, si se puede adoptar (utilizar el informe sin realizar ningún cambio, simplemente traducirlo) o adaptar (realizar una extracción sistemática de la información relevante).

Para evaluar la posible adaptación de un informe se empleará la herramienta elaborada por EUnetHTA que permite valorar la relevancia, fiabilidad y transferibilidad de los resultados²¹ (Anexo VII).

En el caso de que no se hayan localizado estudios con el diseño anterior, o éstos no sean adecuados para nuestra evaluación:

- Se expondrán las principales características de los metanálisis/revisiones sistemáticas/ /ECA/EINA incluidos: diseño, criterios de inclusión y exclusión de los pacientes (en tablas).
- Se expondrán los principales resultados de eficacia y seguridad: los resultados se mostrarán en tablas siempre que sea posible.

Para cada uno de los estudios seleccionados se elaborarán tres tablas: la primera de ellas resumirá las características del estudio (tabla 3), la segunda, los resultados para las variables de eficacia consideradas (tabla 4), y la tercera, los resultados de seguridad (tabla 5).

La exposición de los resultados de eficacia y seguridad se realizará por orden de relevancia clínica de las variables de resultado. Éstas podrán presentarse inicialmente para la población global y, posteriormente, según subgrupos. Para los resultados de seguridad se indicará la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos.

De este modo se responde, por tanto, a las preguntas de investigación contempladas en los dominios “seguridad” y “efectividad clínica” propuestas por EUnetHTA en el HTA *Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*¹ (Anexo I).

Tabla 3. Principales características del estudio.

Estudio	
Diseño	
Duración	
Hipótesis	
Grupo tratamiento (n=)	
Grupo control (n=)	
Variables evaluadas	
Descripción del tipo de análisis	

Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Características basales (grupo tratamiento vs. control)	
Seguimiento del tratamiento	

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio.

	Grupo tratamiento n/N (%)	Control n/N (%)	RR, OR o HR (IC 95 %)	RAR (IC 95 %)	NNT (IC 95 %)
Variable principal					
Variable secundaria 1					
Variable secundaria 2					
Variable secundaria 3					

NOTA: Se recogerán los resultados de análisis de subgrupos en el caso de que éstos sean de interés en función del carácter predefinido del análisis, del carácter estratificado de la aleatorización, la potencia estadística y la plausibilidad biológica de los resultados.

RR: riesgo relativo, OR: *odds ratio*, HR: *hazard ratio*, RAR: reducción absoluta del riesgo, NNT: número necesario de pacientes a tratar, IC: intervalo de confianza.

Tabla 5. Principales resultados de seguridad del estudio.

	Grupo tratamiento n/N (%)	Control n/N (%)	RR, OR o HR (IC 95 %)	RAR (IC 95%)	NNH (IC 95 %)
Variable más relevante de seguridad					
Otras variables de seguridad					

NOTA: Si la información disponible es limitada, al menos se reflejará el porcentaje de eventos adversos en cada brazo y el valor de *p*.

RR: riesgo relativo, OR: *odds ratio*, HR: *hazard ratio*, RAR: reducción absoluta del riesgo, NNH: número necesario de pacientes a tratar para evitar un efecto adverso, IC: intervalo de confianza.

Valoración de los aspectos éticos, organizativos, sociales y legales

Debido a la naturaleza de los informes de “Síntesis de la evidencia: medicamentos”, la valoración del medicamento se centra en el estudio de la eficacia y seguridad. Adicionalmente se puede incluir un *checklist* o cuestionario para valorar si hay aspectos específicos éticos, organizativos, sociales y legales que deban ser evaluados (Anexo VIII).

Únicamente se han de contemplar cuestiones en las que exista diferencia entre el medicamento evaluado y los principales comparadores. Por lo tanto, cuestiones preestablecidas que sean comunes al nuevo medicamento

y a sus comparadores no han de ser descritas debido a que no se estima que la incorporación de un nuevo medicamento conlleve cambio en las mismas.

Si la respuesta a la pregunta es “sí”, se requeriría un mayor análisis en esa cuestión. Si la respuesta es “no”, no se requiere mayor análisis.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia disponible:

En este apartado se explicitará el riesgo de sesgos y/o la calidad metodológica de los estudios incluidos (validez interna)⁹.

Se realizará un breve análisis de los comparadores empleados (Anexo II), variables evaluadas (Anexo III) y análisis de subgrupos realizados, siempre que proceda.

Se valorará la aplicabilidad de la evidencia (validez externa). Ésta puede definirse como el grado en el cual los efectos observados en los estudios clínicos pueden reflejar los resultados esperados cuando una intervención específica se aplica a la población de interés¹⁰. Se elaborará una tabla como la que figura a continuación, en base a las recomendaciones establecidas en la guía metodológica de EUnetHTA sobre aplicabilidad de la evidencia en el contexto de la evaluación de la eficacia relativa¹⁰.

Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Describir las características de los pacientes incluidos en los estudios, y cómo difieren de la población diana, así como el efecto de los riesgos basales en la eficacia y en la seguridad. Cuando sea posible, describir la proporción con características que afectan potencialmente a la aplicabilidad en lugar del rango o la media.
Intervención	Describir las características generales y el rango de intervenciones, cómo se comparan con las habituales y cómo esto podría afectar a los beneficios o perjuicios de la intervención.
Comparadores	Describir los comparadores utilizados. Describir si reflejan la mejor alternativa al tratamiento y como puede influir esto en el efecto del tratamiento.
Resultados	Describir los resultados que se detallan con más frecuencia y durante qué período de tiempo. Describir si los resultados medidos y los tiempos reflejan los beneficios clínicos y riesgos más importantes.
Entorno	Describir el entorno geográfico y clínico de los estudios. Describir si reflejan o no el entorno en el que la intervención será aplicada y cómo puede influir esto en la evaluación de los efectos de la intervención.

En caso de que el comparador utilizado en los ECA pivotaes no sea el más adecuado, se deberá indicar la necesidad de realizar una evaluación de la eficacia comparada del fármaco evaluado frente a los comparadores adecuados.

También se realizará en este apartado la identificación de los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza) construyendo una tabla como la que figura a continuación, para comparar o contrastar el perfil de evidencia del fármaco (pregunta de investigación enunciada) con la evidencia disponible (resultados de efectividad y seguridad identificados tras la evaluación de la tecnología), en base a las recomendaciones establecidas en el documento metodológico de EUnetHTA “Cómo formular recomendaciones para la investigación primaria derivadas de informes de ETS”²².

Resultados con alto nivel de incertidumbre para variables relevantes o la ausencia de estudios indican, por lo tanto, la existencia de incertidumbre y por lo tanto, de *gaps* de evidencia. Se habrá de contrastar si esas incertidumbres podrán ser solventadas mediante los resultados de ECA en desarrollo.

Tabla 7. Perfil y *gaps* de evidencia.

Perfil de evidencia del fármaco				
Justificación para el uso del fármaco. Mejoras que aporta en relación al tratamiento actual				
Indicación del fármaco				
Población Estado de salud, patología, criterios de inclusión.		Intervención Fármaco y condiciones de uso		Comparador/es Más relevantes
Diseños de los estudios (aquellos susceptibles de proporcionar resultados robustos y transferibles)				
Variable Resultado-nivel de relevancia 1	Variable Resultado-nivel de relevancia 2	Variable Resultado-nivel de relevancia 3	Variable Resultado-nivel de relevancia 4	Variable Resultado-nivel de relevancia 5
Tamaño de efecto deseado Calidad de la evidencia Nivel de confianza	Tamaño de efecto deseado Calidad de la evidencia Nivel de confianza	Tamaño de efecto deseado Calidad de la evidencia Nivel de confianza	Tamaño de efecto deseado Calidad de la evidencia Nivel de confianza	Tamaño de efecto deseado Calidad de la evidencia Nivel de confianza
Gaps de evidencia				
Resultados de la evaluación				
Variable Resultado-nivel de relevancia 1	Variable Resultado-nivel de relevancia 2	Variable Resultado-nivel de relevancia 3	Variable Resultado-nivel de relevancia 4	Variable Resultado-nivel de relevancia 5
Número de estudios Tipo de estudios	Número de estudios Tipo de estudios	Número de estudios Tipo de estudios Resultados	Número de estudios Tipo de estudios	Número de estudios Tipo de estudios

Resultados Calidad de la evidencia Nivel de confianza de los resultados	Resultados Calidad de la evidencia Nivel de confianza de los resultados	Calidad de la evidencia Nivel de confianza de los resultados	Resultados Calidad de la evidencia Nivel de confianza de los resultados	Resultados Calidad de la evidencia Nivel de confianza de los resultados
--	---	---	---	---

Puntos clave

Se resumirán los puntos claves de forma clara y concisa, especificando el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la SIGN²⁰ (Anexo VI).

Tanto las fortalezas y limitaciones de la evidencia como los puntos clave se centrarán en la evaluación de eficacia y seguridad.

6. Referencias

1. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals v.3.0 [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. 1 Marzo 2013. [consultado 20/01/2014]. URL [http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Model%20for%20Rapid%20REA%20of%20pharmaceuticals final 20130311 reduced.pdf](http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Model%20for%20Rapid%20REA%20of%20pharmaceuticals%20final%20130311%20reduced.pdf)
2. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Comparators & Comparisons. Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of current policies and best practice recommendations. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Choice_of_comparator.pdf
3. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Comparators & Comparisons. Direct and indirect comparisons. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL: European network for Health Technology Assessment. Febrero 2013. [Internet]. URL <https://5026.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Direct%20and%20indirect%20comparisons.pdf>
4. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: Clinical Endpoints. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Clinical%20endpoints.pdf>
5. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Surrogate Endpoints. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Surrogate%20Endpoints.pdf>
6. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Composite endpoints. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Composite%20endpoints.pdf>

7. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Health-related quality of life and utility measures. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <https://5026.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Health-related%20quality%20of%20life.pdf>
8. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Safety. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Clinical%20endpoints.pdf>
9. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Levels of evidence. Internal validity of randomized controlled trials. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Internal_Validity.pdf
10. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Levels of evidence. Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Applicability.pdf>
11. Khangura S, Polisena J, Clifford TJ, Farrah K, Kamel C. Rapid review: an emerging approach to evidence synthesis in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30:20-7.
12. Horizon Scanning in Oncology Reports. [Internet] [consultado 20/01/2014]. URL: <http://hta.lbg.ac.at/page/horizon-scanning-in-der-onkologie-berichte>.
13. Simpson S, Hiller J, Gutierrez-Ibarluzea I, Kearney B, Norderhaug I, Fay AF et al. A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies. 2009. EuroScan. [Internet]. Birmingham. [consultado 10/04/2014]. URL: <http://euroscan.org.uk/methods/>
14. NIHR Horizon Scanning Centre. [Internet] [consultado 20/01/2014]. URL: <http://www.hsc.nihr.ac.uk/about-us/methods/>.
15. Cochrane response rapid review. [Internet] [consultado 20/01/2014]. URL: <http://innovations.cochrane.org/response>

16. Evidence summaries: new medicines- Integrated process statement. [Internet]. London: NICE. [consultado 20/01/2014]. URL: <http://www.nice.org.uk/article/pmg11/resources/non-guidance-evidence-summaries-new-medicines-integrated-process-statement-pdf>
17. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. [consultado 20/01/2014]. URL: www.cochrane-handbook.org
18. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007; 7:10.
19. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados (TREND). Med Clin. 2005; 125: 38-42.
20. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: SIGN; [Internet] [consultado 20/01/2014]. URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
21. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. October 2011. [consultado 20/01/2015]. URL http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011%20version%205.pdf
22. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). EUnetHTA Position paper. How to best formulate research recommendations for primary research arising from HTA reports. Second draft. Public consultation [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Abril 2015. [consultado 29/04/2015]. URL http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/news-attachments/eunethta_position_paper_on_research_recommendations.pdf

7. Anexos

Anexo I. Preguntas de investigación de cada uno de los dominios.

A continuación se recogen todas las preguntas de investigación genéricas relativas a los dominios “problema de salud y uso actual de la tecnología” y “descripción y características técnicas de la tecnología” recogidas en el HTA *Core model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*¹.

Las preguntas a las que se da respuesta en este tipo de informes “Síntesis de evidencia: medicamentos” son las escritas en negrita, como mínimo.

PROBLEMA DE SALUD Y USO ACTUAL DE LA TECNOLOGÍA

Pregunta	Notas aclaratorias
<i>Patología diana</i>	
¿Cuál es la enfermedad descrita?	Etiología, fisiopatología, tipos de la enfermedad o clasificaciones según el origen, gravedad, estadios o nivel de riesgo, y distintas manifestaciones de la enfermedad
¿Cuáles son los factores de riesgo conocidos?	
¿Cuál es la historia natural de la enfermedad?	
¿Cuál es el la carga de la enfermedad para el paciente?	
¿Cuál es el la carga de la enfermedad para la sociedad?	Prevalencia o incidencia de la patología, mortalidad específica de la patología y discapacidad.
<i>Población diana</i>	
¿Cuál es la población diana considerada?	Indicar si el tratamiento es para un subgrupo en concreto, en un estadio inicial, según grado de enfermedad.
¿Cuánta población es considerada?	
<i>Utilización</i>	
¿Para qué condiciones relativas a la salud y a la población y con qué propósito se emplea el medicamento?	Importante si el medicamento puede emplearse para distintas indicaciones y poblaciones. Describir si ciertos subgrupos requieren dosificación distinta. O si el medicamento se emplea específicamente para primera/segunda línea de la enfermedad.
¿Estimaciones de uso del medicamento?	
<i>Tratamiento actual de la patología</i>	
¿Cómo se diagnostica actualmente la patología según guías de práctica clínica y en la práctica clínica habitual?	
¿Cómo se trata actualmente la patología según guías de práctica clínica y en la práctica clínica habitual?	Indicar si el medicamento se añade o sustituye a algún tratamiento actual ya existente y cuáles son las otras alternativas existentes.

<i>Estado regulatorio</i>	
¿Qué tipo de autorización tiene el medicamento?	Indicar si la autorización es centralizada (internacional) o nacional.
¿Cuál es el estado en relación a la financiación del medicamento?	

DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LA TECNOLOGÍA

Pregunta	Notas aclaratorias
<i>Características de la tecnología</i>	
¿Cuáles son los medicamentos descritos?	Mecanismo de acción, composición cualitativa y cuantitativa, características farmacocinéticas y farmacodinámicas, modo de administración y dosis.
¿Cuál es la indicación aprobada y el beneficio clínico de los medicamentos?	Indicar si se emplea en monoterapia o en asociación con el tratamiento habitual. Describir si hay reglas de parada. Si el medicamento ha demostrado eficacia en indicaciones para las que no ha sido aprobado
¿Cuál es la fase de desarrollo y de implementación del medicamento y sus comparadores?	
¿Quién es el responsable de la administración del medicamento y sus comparadores?	¿Qué profesional administra el medicamento y toma la decisión sobre el inicio y fin de la terapia? ¿Quién selecciona los pacientes susceptibles de usar el medicamento? ¿Quién valora los resultados? ¿Hay algún requerimiento específico para los pacientes o profesionales que administran el medicamento?
¿En qué contexto y en qué nivel de atención se emplean estos medicamentos?	Atención primaria, secundaria o terciaria. Paciente externo o ingreso hospitalario.
<i>Inversión y herramientas para el uso del medicamento</i>	
¿Hay alguna premisa especial requerida para el uso de los medicamentos?	
¿Qué aparataje o instrumental se requiere para el uso de los medicamentos?	
¿Qué tipo de datos se necesitan para monitorizar el uso de los medicamentos?	
¿Qué tipo de registro se necesita para monitorizar el uso de los medicamentos?	

A continuación se recogen todas las preguntas de investigación genéricas relativas a los dominios “seguridad” y “efectividad” recogidas en el HTA *Core model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals*.

En este tipo de informes “Síntesis de evidencia: medicamentos” se han de responder a todas las preguntas que el investigador considere relevantes, según su experiencia y la información localizada.

SEGURIDAD

Pregunta	Notas aclaratorias
<i>Seguridad del paciente</i>	
¿Cuál es la naturaleza del daño que puede causar al paciente el empleo del medicamento?	Categorizar según gravedad y frecuencia. Información adicional: tiempo (inmediato, temprano o tardío), duración, discontinuación debida a eventos adversos.
¿Hay relación entre la dosis del medicamento y los daños causados?	Incluir información si la seguridad del medicamento es sensible a pequeños cambios en la dosificación. Considerar el potencial de daño acumulado debido a dosis repetidas del medicamento.
¿Cómo se modifica la frecuencia o la gravedad de los daños causados con el tiempo o en diferentes entornos?	¿Habrán cambios en el perfil de seguridad del medicamento con distintas versiones o generaciones del mismo? ¿Hay evidencias de que los daños causados pueden verse modificados en distintos entornos organizativos?
¿Qué grupos de pacientes son susceptibles de mayor probabilidad de sufrir daños?	Subgrupos con comorbilidades asociadas, con medicación concomitante, intolerancias. Perfiles genéticos específicos, ancianos, niños y embarazadas.
¿Cuáles son los daños asociados/dependientes del usuario?	Se describen los daños causados por los profesionales, pacientes u otros individuos que administran o mantienen la tecnología (medicamento). Se describirán errores relacionados con la reconstitución, dosis, administración o almacenamiento del medicamento que puedan conllevar consecuencias graves. También se contemplará si existe riesgo de adicción al medicamento.
¿Cuál es la seguridad comparada del nuevo medicamento en relación a sus comparadores?	Principales diferencias en los eventos más graves y más frecuentes. Para eventos adversos comunes se indicará qué fármaco tiene mayor riesgo
<i>Seguridad medioambiental</i>	
¿Qué daños se han descrito para el medio ambiente?	Daños potenciales para el medio ambiente: moduladores y disruptores endocrinos, nanopartículas. Riesgo de radiación a nivel poblacional.

EFFECTIVIDAD

Pregunta	Notas aclaratorias
<i>Mortalidad</i>	
¿Cuál es el efecto beneficioso esperado del medicamento sobre la mortalidad global?	La mortalidad global está referida a la mortalidad por todas las causas. Se expresa como tasa de mortalidad o de supervivencia.
¿Cuál es el efecto beneficioso esperado del	Es un componente de la mortalidad global. Se

medicamento sobre la mortalidad específica de la enfermedad?	presenta como tasas ajustadas por edad y factores de riesgo.
¿Cuál es el efecto de la intervención sobre la mortalidad debida a otras causas distintas de la enfermedad en cuestión?	Se refiere a los efectos no intencionados, positivos o negativos, del medicamento sobre la mortalidad
<i>Morbilidad</i>	
¿Cómo afecta el medicamento a los síntomas y signos de la enfermedad?	
¿Cómo afecta el medicamento a la progresión de la enfermedad?	Reflejar variables de eficacia y efectividad como curación, supervivencia libre de progresión, tiempo hasta un evento.
<i>Función</i>	
¿Cuál es el efecto del medicamento sobre las funciones corporales del paciente?	
¿Cómo afecta el medicamento a las actividades de la vida diaria?	
<i>Calidad de vida relacionada con la salud</i>	
¿Cuál es el efecto del medicamento sobre la calidad de vida relacionada con la salud general?	
¿Cuál es el efecto del medicamento sobre la calidad de vida relacionada con la salud en aspectos específicos de la patología?	
<i>Satisfacción del paciente</i>	
¿Valió la pena/compensó el uso del medicamento?	Percepción global del paciente del valor del medicamento y su satisfacción con el tratamiento.

Anexo II. Recomendaciones para la selección de los comparadores más adecuados para la evaluación relativa/comparada de medicamentos.

(Adoptadas de la guía metodológica de EUnetHTA para la elección de comparadores²).

En ocasiones existe variabilidad en la práctica profesional para el tratamiento de una misma condición médica. Estas diferencias pueden deberse o explicarse debido a la ausencia de guías de práctica clínica o debido a diferencias en las recomendaciones entre distintas instituciones y países. Por tanto, la selección del tratamiento de referencia es en numerosas ocasiones complejo debido a la ausencia de consenso en la práctica clínica en el tratamiento óptimo.

En los informes de evaluación se recomienda justificar la elección de la tecnología seleccionada para la comparación. La elección del comparador es un punto crucial para el análisis y uno de los determinantes clave de la eficacia o efectividad relativa obtenida. Por tanto, es de elevada importancia establecer y proporcionar una guía sobre lo que constituye un comparador adecuado cuando se realiza la evaluación.

Un comparador puede ser otro medicamento o una intervención no farmacológica como un dispositivo médico, una intervención quirúrgica, radioterapia, modificación en hábitos de salud (como consejo dietético o cese del hábito tabáquico) u observación (no intervención).

Por ello, la relevancia de las conclusiones de un informe de evaluación para los decisores depende en buena medida del comparador o comparadores seleccionados.

El comparador debe de ser la alternativa que sería remplazada, total o parcialmente, en la práctica clínica si la nueva tecnología se adoptase. Como norma habitual, la tecnología de comparación deberá ser la utilizada en la práctica habitual. No obstante, la comparación con la práctica habitual puede no ser la única posibilidad. Puede haber casos particulares como, por ejemplo, la situación en la que exista una tecnología disponible relativamente hace poco tiempo, que aún no se ha convertido en la práctica habitual, pero que sería candidata a hacerlo a medio plazo. En esta situación, ésta podría ser el comparador adecuado para una nueva tecnología que accede al mercado.

En el caso de que una tecnología esté considerada como el “patrón de oro” o *gold standard*, ésta debería ser uno de los comparadores a incluir. Asimismo, se puede usar la opción “no hacer nada-no intervención”, como alternativa posible, siempre que exista una justificación clara para ello.

A continuación se presentan una serie de aspectos a considerar en la selección del comparador:

- El comparador para realizar una evaluación relativa de la eficacia y seguridad de un nuevo medicamento o de una nueva indicación en un medicamento ya comercializado debe ser el **tratamiento de referencia según GPC** de elevada calidad a nivel internacional o europeo.
- Debe existir **evidencia de elevada calidad** en cuanto a la eficacia y seguridad del comparador.

En el caso de enfermedades raras o patologías con ausencia de comparadores con evidencia de elevada calidad, podrán considerarse comparadores con evidencia moderada, siempre que se interprete adecuadamente la evidencia en la síntesis de los resultados.

En el caso de patologías con comparadores con evidencia de baja calidad, podrán considerarse fármacos en investigación.

- El comparador debe utilizarse en los ensayos con una **posología adecuada** (dosis y frecuencia) y en la misma población diana.
- Es recomendable que el comparador tenga **autorización de comercialización** por la EMA o la AEMPS para la indicación en evaluación.

En el caso de que el comparador no tenga autorización por las agencias reguladoras en la indicación a evaluar, se considerarán como comparadores fármacos que no estén autorizados en dicha indicación, siempre que hayan demostrado ser eficaces y seguros en ensayos clínicos. Es decir, si existe evidencia disponible de elevada calidad y, además, se utilizan de forma rutinaria en la práctica clínica habitual. El motivo subyacente de usar comparadores *off-label* es la comparación del nuevo fármaco con la práctica clínica habitual, es decir, con los medicamentos a los que el nuevo fármaco va a desplazar.

- En el caso de que existan varias intervenciones utilizadas en la práctica clínica sustentadas por la evidencia científica de calidad, con igual adecuación para ser consideradas comparadores, se utilizarán todas ellas en la evaluación comparada. No obstante, a efectos prácticos, esto puede suponer un trabajo ingente y complicar enormemente la evaluación, en términos de recursos y tiempo empleado.

Como ayuda al planteamiento del comparador/comparadores propuestos puede emplearse la siguiente Tabla:

Fármaco comparador	A	B	C
Tratamiento de referencia en GPC (sí/no)			
Evidencia disponible (especificar estudios y calidad de los mismos)			
Indicación por la EMA o AEMPS (sí/no)			
Dosis del comparador en los estudios (adecuada: sí/no)			

Anexo III. Recomendaciones para la selección de las variables más adecuadas para la evaluación relativa/comparada de medicamentos.

(Adoptadas de las guías metodológicas de EUnetHTA para la elección de variables⁴⁻⁸).

En la pregunta PICO, se establecerán las variables resultado en base a las cuales se va a realizar la evaluación. La relación de variables se explicitará de mayor a menor relevancia clínica.

Los informes de evaluación de medicamentos deben basarse siempre que sea posible en variables clínicas relevantes para los pacientes como la mortalidad o morbilidad. Se consideran también de interés las variables que midan la calidad de vida relacionada con la salud.

La ausencia de datos de variables relevantes puede ser aceptable cuando dichas variables clínicas presentan dificultades para su obtención, o cuando la población diana es muy reducida para obtener resultados significativos en dichas variables a pesar de un largo periodo de seguimiento debido a la lenta progresión de la enfermedad o en el caso de enfermedades raras. No obstante, estas excepciones deben argumentarse de forma clara.

En caso de que existan estudios en los que no se analicen variables clínicas relevantes se considerarán variables intermedias y/o biomarcadores como variables subrogadas que sustituyen a variables clínicas finales. Una variable subrogada actúa en lugar de una variable clínicamente relevante y debe predecir el efecto (beneficio o riesgo) del tratamiento sobre la variable final. Para que el uso de una variable subrogada sea adecuado en la evaluación de un medicamento, su validez debe estar rigurosamente establecida, es decir, se debe determinar su correlación con la variable final de referencia. Esta validación es específica para la enfermedad y para la población a estudio.

En relación a las variables compuestas, éstas normalmente se refieren a la combinación de variables de morbilidad y mortalidad, pudiendo ser también la combinación de variables objetivas (como parámetros de laboratorio) y subjetivas (como el dolor), en este caso la relevancia clínica de los resultados puede ser más difícil de interpretar, por tanto, esta heterogeneidad debe evitarse, siendo preferible que se combinen componentes de una importancia clínica similar. La principal ventaja de las variables compuestas es que permiten aumentar la eficiencia estadística de los ensayos, ya que permiten

obtener un mayor número de eventos, es decir, permiten reducir el tamaño muestral de un estudio. Además, permiten disminuir la duración del estudio y los costes. No obstante, se ha de tener en cuenta la limitación del empleo de las mismas ya que pueden ser difíciles de interpretar si el efecto de las variables individuales va en sentido contrario y además pueden magnificar el efecto de la intervención. En la evaluación de la eficacia de un medicamento, el uso de variables compuestas no está recomendado como variable principal. Sin embargo, si no existe una única variable que refleje el efecto global del tratamiento, pueden valorarse las variables compuestas. Por otra parte, son de especial interés en enfermedades raras en las que el número de pacientes candidatos a entrar en un estudio es reducido. Los componentes de una variable compuesta se consideran como variables secundarias. También se debe expresar el tamaño del efecto de cada componente en el global del tratamiento observado. Cuando se analizan los resultados de un estudio utilizando variables compuestas se deben evaluar no sólo los efectos de la variable compuesta, si no los de cada componente individual, se debe indicar el efecto de cada componente de la variable de forma independiente y clara. Por otra parte, la selección de las variables individuales que van a formar parte de la variable compuesta debe estar pre-especificada y completamente justificada y el número de componentes debe limitarse a tres ó cuatro para evitar problemas en el análisis e interpretación de la variable compuesta.

Anexo IV: Recomendaciones para el empleo de comparaciones directas e indirectas.

(Adoptadas de la guía metodológica de EUnetHTA comparaciones directas e indirectas³).

Cuando se trata de evaluar nuevos fármacos lo deseable sería que existieran ensayos clínicos comparativos frente a las alternativas activas. Sin embargo, en muchas ocasiones estos estudios no existen. En algunos casos hay estudios de cada uno de los fármacos frente a un comparador común. En estas situaciones pueden ser de gran utilidad el realizar comparaciones indirectas. Éstas también serían de utilidad, cuando hay comparaciones directas, pero no son concluyentes, resultan insuficientes o son de mala calidad.

Dentro de las comparaciones indirectas, inicialmente se hacían comparaciones indirectas *naïve* o no ajustadas cuando se comparaban directamente los resultados de los brazos individuales de diferentes estudios como si se tratara de brazos de un mismo estudio, sin considerar el grupo control de ninguno de los estudios. Este método no debería utilizarse por los sesgos que conlleva. Por otra parte, las comparaciones indirectas ajustadas son comparaciones indirectas de diferentes tratamientos ajustados de acuerdo con los resultados de su comparación directa con un control común, de modo que la fortaleza de los ensayos con asignación aleatoria se mantiene en cierto modo.

Para realizar las comparaciones indirectas es necesario considerar ciertas asunciones importantes: similitud clínica y metodológica, consistencia y homogeneidad. Cualquier violación de una de estas puede invalidar la comparación indirecta. La similitud hace referencia a que los pacientes, tratamientos, duración del seguimiento, etc., y los métodos de los estudios combinados (con especial atención a la medición de los resultados) deben ser similares. La consistencia hace referencia a que, si existe evidencia de estudios comparativos directos y de comparaciones indirectas, los resultados de ambos deben ir en la misma dirección. La homogeneidad ha de reflejarse si se van a utilizar resultados obtenidos de un metanálisis, es necesario que los estudios que se combinan sean similares y sus resultados sean homogéneos.

Una vez seleccionados los estudios que se van a comparar de modo indirecto, es necesario combinar sus resultados. Puede emplearse el método de Bucher. Existen otros métodos de comparaciones indirectas ajustadas más complejos como son los llamados *mixed treatment comparisons* (MTC) y los *network metanalysis*, aunque los primeros pueden considerarse como un caso

especial de los segundos. Estos métodos son más complejos y requieren programas estadísticos más sofisticados para combinar los estudios, ya que generalmente se utilizan métodos bayesianos. Se le debería dar preferencia al método más transparente si hay varios disponibles.

Las comparaciones indirectas tienen limitaciones y hay que ser muy conscientes de ellas para saber cuándo se pueden utilizar. Es imprescindible analizar su validez interna y externa. Para analizar la validez externa, se considera en qué medida se pueden extrapolar los resultados a un ámbito particular. Los pilares básicos para evaluar la validez interna de la comparación indirecta son tres; el primero, que los estudios que se combinan sean los adecuados, es decir, sean estudios frente a los comparadores adecuados y que se hayan elegido todos los estudios relevantes. Por ello tiene mucha importancia la búsqueda de los estudios realizada y si se han considerado los posibles sesgos, como el de publicación. El segundo pilar básico de la validez es la calidad de los estudios combinados. Si los estudios que existen, aunque estén bien seleccionados, son de baja calidad, no se puede obtener un resultado de alta calidad de su combinación. Por último, es importante evitar el sesgo de confusión por violación de la asunción de similitud y consistencia. Es relevante valorar la similitud entre los estudios combinados en relación a las características de los pacientes, la unidad de medida del resultado, el protocolo del estudio, la duración del tratamiento, el tiempo de seguimiento, el tratamiento de las pérdidas, el momento en que se realiza el estudio, etc. Si hay sospecha de sesgo, ha de descartarse la evaluación por completo, pero es importante valorar en qué sentido puede influir en el resultado, o incluso existen técnicas para poder corregir por ciertas variables, como el análisis de subgrupos, la metarregresión, etc., aunque estas medidas también tienen sus limitaciones.

Anexo V. Evaluación de la calidad metodológica de los estudios.

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos controlados aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁷

Dominios	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización			
Ocultamiento adecuado de la asignación			
Cegamiento de los pacientes y del personal			
Cegamiento de los evaluadores del resultado			
Datos de resultado incompletos			
Notificación selectiva de los resultados			
Otras fuentes de sesgo			

Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁷.

Listado de comprobación para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas: AMSTAR¹⁸

1. ¿Se brindó un diseño a priori?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
2. ¿Hubo selección de estudios y extracción de datos por duplicado?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
3. ¿Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
4. ¿Se usó el estado de publicación (ej. literatura gris) como un criterio de inclusión?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
5. ¿Se proporcionó una lista de estudios (incluidos y excluidos)?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
6. ¿Fueron suministradas las características de los estudios incluidos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
7. ¿Fue valorada y documentada la calidad científica de los estudios incluidos?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
8. ¿Fue usada apropiadamente la calidad científica de los estudios incluidos para formular las conclusiones?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
9. ¿Fueron apropiados los métodos utilizados para combinar los resultados de los estudios?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
10. ¿Fue valorada la probabilidad de sesgo de publicación?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable
11. ¿Fue incluido el conflicto de intereses?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No lo sé <input type="checkbox"/> No aplicable

Lista de comprobación TREND para la evaluación crítica de los estudios de intervención no aleatorizados¹⁹

Lista de comprobación TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados.

	N	Descripción
Título y resumen	1	Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado
Introducción Antecedentes	2	Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento
Métodos	3	Criterios de selección de participantes, incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos). Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo.
Participantes		Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.
Intervenciones	4	Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró? Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia? Unidad de administración: ¿cómo agrupó a los sujetos durante el proceso de administración? ¿Quién administró la intervención? Instalaciones en las que se administró la intervención Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran? Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad? Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos)
Objetivos	5	Objetivos específicos e hipótesis Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas.
VARIABLES	6	Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas
Tamaño muestral	7	Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio
Método de asignación	8	Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la

			información sobre cualquier criterio de exclusión. Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria
Enmascaramiento	9		Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.
Unidad de análisis	10	de	Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención. Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia
Métodos estadísticos	11		Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.
Resultados	12		Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama)
			Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio
			Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio
Flujo de Participantes		de	Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas
			Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento)
			Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada
			Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos
Reclutamiento	13		Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento
Datos basales	14		Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana
Datos basales, equivalencia	15		Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales
Análisis cuantitativo	16		Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible
			Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención

		de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo
Resultados y tendencias	17	Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación
		Inclusión de los resultados no modificados o negativos
		Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan
Análisis secundarios	18	Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio
Acontecimientos adversos	19	Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza)
Discusión		Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio
Interpretación	20	Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos
		Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas
Extrapolación	21	Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto
Evidencias en conjunto	22	Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.

Anexo VI. Niveles de evidencia científica del SIGN²⁰

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Anexo VII. Herramienta para la adaptación de informes²¹

EUnetHTA ha elaborado una herramienta cuyo objetivo es permitir la utilización de un informe de evaluación de tecnologías por otra agencia diferente a la responsable de su autoría.

El proceso de adaptación incluye los siguientes pasos: comprobar la relevancia de la pregunta enunciada en el informe original para la pregunta del informe a elaborar, identificar la información que es relevante y factible que sea transferible a tu entorno, valorar la fiabilidad de la información, identificar los problemas que pueden sucederse cuando la información extraída se transfiere a un informe de ETS local y decidir cómo solucionarlos.

Dicha herramienta se basa en dos etapas:

➤ El primer paso está basado en una serie de preguntas rápidas que permiten al evaluador discernir si un determinado informe es lo suficientemente relevante como para ser adaptado.

Paso 1. Preguntas rápidas de selección

1. ¿Son las preguntas de investigación realizadas relevantes para la pregunta actual? *Si/No*
2. ¿Cuál es el idioma del informe? ¿Es posible la traducción? *Si/No*
3. ¿Se incluye una descripción de la tecnología sanitaria evaluada? *Justificar*
4. ¿Se especifica el alcance de la evaluación? *Justificar*
5. ¿Incluye el informe revisión externa? *Justificar*
6. ¿Existe algún conflicto de intereses? *Justificar*
7. ¿Cuándo se realizó el informe? ¿Está obsoleta la información proporcionada? *Justificar*
8. ¿Se ha descrito adecuadamente la metodología del informe de evaluación? *Justificar*

➤ El segundo paso consiste en una evaluación en mayor profundidad de cada uno de los cinco dominios o secciones que pueden establecerse en un informe mediante el empleo de la herramienta principal. Hay preguntas relativas a las siguientes secciones: uso de la tecnología, seguridad, efectividad, evaluación económica y aspectos organizativos. Actualmente la herramienta no es útil para adaptar información sobre elementos legales, sociales o éticos.

Las preguntas de cada dominio se dividen en tres bloques, para responder a cuestiones relativas a la: **relevancia** (¿la pregunta de investigación es suficientemente similar para garantizar la adaptación del informe?), **fiabilidad** (determinada mediante la valoración de la calidad del informe) y **transferibilidad** de los resultados (cuestiones a valorar para aplicar la información al entorno propio).

A continuación se exponen las preguntas para los dominios: uso de la tecnología, seguridad y efectividad. El desarrollo de las distintas preguntas para cada uno de los dominios se encuentra en el documento completo²¹.

El resultado del empleo de la herramienta será la adaptación del material (informe completo o una parte) relevante, fiable y transferible para la población de interés. El material puede ser complementado con información adicional con el objetivo de desarrollar un informe actualizado y específico para la población de interés (contexto local).

Paso 2. Herramienta principal

Preguntas para el dominio “Uso de la tecnología”:

- a) Valoración de la relevancia
 1. ¿Cuál es la pregunta de investigación considerada? ¿Es relevante para la pregunta de tu informe?
- b) Valoración de la fiabilidad
 2. ¿Se definieron de un modo adecuado la población diana, intervenciones, comparaciones entre intervenciones y las variables?
 3. ¿La información que se aporta sobre el empleo de la tecnología y su desarrollo es completa y exhaustiva? ¿Están bien documentadas la metodología y las fuentes empleadas para elaborar los antecedentes?
 4. ¿Se describen adecuadamente los patrones de uso, difusión e indicaciones?
 5. ¿Se incluye el análisis del estado de la regulación de la tecnología (condiciones de autorización y financiación, situación en otros países)?
- c) Valoración de la transferibilidad
 6. ¿Hay alguna consideración sobre cuándo y cómo las características técnicas afectan a los resultados?
 7. ¿Hay diferencias en el empleo de la tecnología en subgrupos de interés (comparado con el empleo descrito en el informe de ETS a adaptar)?

Preguntas para el dominio “Seguridad”:

- a) Valoración de la relevancia
 1. ¿Se valoraron la seguridad o los daños?

2. ¿El alcance de la valoración de la seguridad es relevante para tu informe?

b) Valoración de la fiabilidad.

Los aspectos que deben ser valorados en relación con las fuentes de información son:

3. ¿La búsqueda de los estudios fue exhaustiva?

4. ¿Se consultaron fuentes específicas como registros?

Los aspectos que deben ser valorados en relación con las fuentes de información de seguridad son:

5. ¿Cuáles son las fuentes de información/datos? (bases de datos de vigilancia, informes de seguridad, ECA, series de casos)

Calidad de la valoración de la seguridad:

6. ¿Se incluyeron los criterios de selección de los estudios?

7. ¿Se evitó el sesgo de selección de los estudios?

8. ¿La selección de los estudios, en particular el diseño, minimizaba la posibilidad de incluir estudios con alto riesgo de sesgo?

9. ¿Se incluyeron los criterios de valoración de la validez de los estudios?

10. ¿Los criterios de inclusión para los estudios primarios eran apropiados para la pregunta de investigación planteada en el informe de ETS? ¿Los criterios de valoración de la validez de los estudios primarios eran adecuados?

11. ¿Qué riesgos se han evaluado y cómo se han cuantificado?

12. ¿Las variables de los estudios eran válidas? ¿Las variables eran pertinentes?

13. ¿Son el número de pacientes, su representatividad y la calidad de los datos lo suficientemente elevados como para excluir alguna complicación grave clínicamente relevante? Es decir ¿Cuál es el potencial para subestimar un posible evento adverso grave?

14. ¿Existe la posibilidad de un efecto de clase a nivel de seguridad o evento adverso?

c) Valoración de la transferibilidad

15. ¿Se adecua la población descrita con la población diana en el entorno propio?

16. ¿Hay alguna razón para esperar diferencias en las tasas de complicaciones (por ejemplo: epidemiológicas, genéticas, relacionadas con el sistema de salud -calidad de los cuidados, vigilancia-)?

17. ¿Están disponibles los requerimientos para el empleo de la tecnología (medidas especiales para su uso, implementación, mantenimiento, etc) en el nuevo entorno?

18. ¿Está disponible la experiencia necesaria (conocimientos y habilidades) en el nuevo escenario?

19. ¿La seguridad depende especialmente de entrenamiento? ¿Hay algunos grupos en los cuales el procedimiento debiera ser limitado por razones de seguridad? ¿Se necesita especial entrenamiento o certificación para desarrollar la intervención adecuadamente? ¿Sería asumible el desarrollo del entrenamiento, si fuera necesario?

Preguntas para el dominio "Efectividad":

a) Valoración de la relevancia

1. ¿Cuál es la pregunta de investigación considerada? ¿La pregunta de investigación es relevante para la pregunta de tu informe?

2. ¿Las variables evaluadas son relevantes para tu pregunta de investigación?
 3. ¿Se expusieron los métodos de búsqueda de los estudios relevantes?
- b) Valoración de la fiabilidad.
4. ¿La búsqueda de los estudios fue exhaustiva?
 5. ¿Se aportaban los criterios de inclusión de los estudios?
 6. ¿Se evitó el sesgo de selección de los estudios?
 7. ¿La selección de los estudios, en particular el diseño, minimizaba la posibilidad de incluir estudios con alto riesgo de sesgo?
 8. ¿Se incluyeron los criterios de valoración de la validez de los estudios?
 9. ¿Se valoró la validez de los estudios según criterios adecuados (tanto la selección de los estudios para inclusión como el análisis de los incluidos)?
 10. ¿Se incluyeron los métodos empleados para combinar los resultados de los estudios?
 11. ¿Los resultados de los estudios se combinaron de un modo apropiado en relación a la principal pregunta del informe de ETS?
 12. ¿Las conclusiones realizadas estaban sustentadas por los datos y/o análisis realizados en el informe?
 13. ¿Qué probabilidad hay de que la relevancia del informe haya variado debido a investigación adicional que se ha iniciado, completado o publicado desde que se realizó el informe de ETS en cuestión?
- c) Valoración de la transferibilidad.
14. ¿Esperarías que el riesgo basal de los pacientes en tu propio entorno fuera el mismo que el de los pacientes considerados en el informe de ETS a adaptar? (asumiendo que los pacientes reciben el mismo tratamiento y el comparador también es el mismo).

Anexo VIII. Cuestionario de valoración de aspectos éticos, organizativos, sociales y legales.

1. Aspectos éticos	
¿Se plantea alguna cuestión ética con la introducción del nuevo medicamento y su potencial empleo y por el hecho de no usarse el comparador/tratamiento habitual?	Sí/No
¿Surgen diferencias que puedan ser éticamente relevantes entre el nuevo medicamento y los comparadores/tratamientos existentes?	Sí/No
2. Aspectos organizativos	
¿Se requieren cambios organizativos debido a la introducción del nuevo medicamento y a su potencial empleo y por el hecho de no usarse el comparador/tratamiento habitual?	Sí/No
¿Surgen diferencias que puedan ser desde el punto de vista de la organización relevantes entre el nuevo medicamento y los comparadores/tratamientos existentes?	Sí/No
3. Aspectos sociales	
¿Surge alguna cuestión social con la introducción del nuevo medicamento y su potencial empleo y por el hecho de no usarse el comparador/tratamiento habitual?	Sí/No
¿Surgen diferencias que puedan ser socialmente relevantes entre el nuevo medicamento y los comparadores/tratamientos existentes?	Sí/No
4. Aspectos legales	
¿Surge alguna cuestión legal con la introducción del nuevo medicamento y su potencial empleo y por el hecho de no usarse el comparador/tratamiento habitual?	Sí/No
¿Surgen diferencias que puedan ser legalmente relevantes entre el nuevo medicamento y los comparadores/tratamientos existentes?	Sí/No

