

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Terapias biológicas en el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica: eficacia y seguridad comparada entre los agentes estimuladores de la eritropoyesis

Biological therapies in the treatment of
anaemia associated with chronic kidney disease:
a comparison of efficacy and safety of different
erythropoiesis-stimulating agents.

Executive summary

Terapias biológicas en el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica: eficacia y seguridad comparada entre los agentes estimuladores de la eritropoyesis

Informe de evaluación de medicamentos

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

Autoras: Laila Abdel-Kader Martín, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Ruth Ubago Pérez, María Dolores Vega Coca y Rocío Rodríguez López

Fecha: Noviembre de 2012

Abdel-Kader Martín, Laila

Terapias biológicas en el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal crónica: eficacia y seguridad comparada entre los agentes estimuladores de la eritropoyesis. Laila Abdel-Kader Martín, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Ruth Ubago Pérez, María Dolores Vega Coca y Rocío Rodríguez López. —Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, 2012.

64 p. 21 x 29,7 cm.

1. Anemia / farmacoterapia 2. Eritropoyetina / uso terapéutico 3. Eritropoyetina / análogos y derivados 4. Insuficiencia renal / terapéutica I. Castillo Muñoz, María Auxiliadora II. Ubago Pérez, Ruth III. Vega Coca, María Dolores IV. Rodríguez López, Rocío V. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-13-8

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Conflicto de intereses	3
Listado de abreviaturas	7
Resumen ejecutivo	9
Executive summary	11
Antecedentes y justificación	13
Objetivos.....	15
Metodología.....	16
Resultados.....	19
1.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias sobre AEEs.....	19
2.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad de darbepoetina vs. rHuEPO	20
2.B. Descripción de los ECAs de darbepoetina vs. rHuEPO incluidos en la revisión sistemática	21
2.C. Resultados de eficacia y seguridad de los ECAs de darbepoetina vs. rHuEPO	22
3.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad de CERA vs. rHuEPO	25
3.B. Descripción de los ECAs de CERA vs. rHuEPO incluidos en la revisión sistemática	26
3.C. Resultados de eficacia y seguridad de los ECAs de CERA vs. rHuEPO	27
4.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad de CERA vs. darbepoetina.....	30
4.B. Descripción de los ECAs de CERA vs. darbepoetina incluidos en la revisión sistemática	31
4.C. Resultados de eficacia y seguridad de los ECAs de CERA vs. darbepoetina.....	32
5.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β	35
5.B. Descripción del ECA de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β incluido en la revisión sistemática	36
5.C. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β	37
6.A. Descripción del ECA de eritropoyetina α , eritropoyetina β , darbepoetina y CERA	37
6.B. Resultados del estudio de comparación directa de eritropoyetina α , eritropoyetina β , darbepoetina y CERA	38

Conclusiones	41
Actualización	43
Referencias	45
Anexos.....	49
Anexo I. Estrategias de búsqueda	49
Anexo II. Motivos de exclusión de los estudios	55
Anexo III: Calidad de los estudios.....	57
Anexo IV. Resultados de la actualización de la búsqueda bibliográfica (noviembre 2012)	60

Listado de abreviaturas

AEEs: agentes estimuladores de la eritropoyesis
CERA: continuous erythropoietin receptor activator (metoxi-polietilenglicol epoetina β)
CASP: critical appraisal skills programme
CH: concentrado de hematíes
CRD: Center for Reviews and Dissemination
DP: diálisis peritoneal
EA: efecto adverso
EAG: efecto adverso grave
ECAs: ensayos clínicos aleatorizados
EMA: European Medicines Agency
EPO: eritropoyetina
Hb: hemoglobina
HD: hemodiálisis
IME: índice médico español
IRC: insuficiencia renal crónica
ITT: intención de tratar
ITTm: ITT modificada
iv: administración vía intravenosa
n: número de pacientes incluidos
Na: número de pacientes analizados
NE: no especificado
ns: diferencias no significativas
pP: per protocol
rHuEPO: eritropoyetina humana recombinante
sc: administración vía subcutánea
SNS: Sistema Nacional de Salud

Resumen ejecutivo

Introducción

La eritropoyetina humana es una hormona glicoproteica endógena que actúa como principal regulador de la eritropoyesis. La producción de eritropoyetina se lleva a cabo principalmente por el riñón y es regulada en respuesta a los cambios en la oxigenación del tejido. La producción endógena de esta hormona se ve afectada en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), constituyendo la principal causa de anemia en estos pacientes.

Actualmente existen siete especialidades farmacéuticas de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs) comercializadas en España. Hay cuatro medicamentos biológicos, dos eritropoyetinas recombinantes humanas (rHuEPO) de primera generación (eritropoyetina α y eritropoyetina β) y dos eritropoyetinas de segunda generación [darbepoetina alfa y metoxipolietilenglicol-epoetina beta (CERA)]. También hay comercializados tres medicamentos biosimilares: eritropoyetina α , eritropoyetina zeta y eritropoyetina thetas.

Objetivos

Evaluar de forma comparada la eficacia y seguridad de los diferentes AEEs en pacientes adultos y pediátricos con anemia asociada a IRC.

Metodología

Para responder a los objetivos de evaluación de la eficacia y seguridad se realizó una primera búsqueda bibliográfica enfocada a la identificación de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Posteriormente, se realizó una búsqueda exhaustiva de ECAs que comparasen de forma directa los distintos AEEs, existiendo cuatro posibles comparaciones: darbepoetina vs. rHuEPO, CERA vs. rHuEPO, darbepoetina vs. CERA y rHuEPO α vs. rHuEPO β . Los tres medicamentos biosimilares no se incluyeron en la revisión sistemática ya que, por definición, han demostrado no presentar diferencias significativas en términos de eficacia, seguridad y calidad, con respecto a sus medicamentos biológicos de referencia.

Los criterios de selección de los estudios fueron pacientes adultos y/o pediátricos con anemia asociada a IRC, tratados con darbepoetina, eritropoyetina α , eritropoyetina β o CERA en los que se evaluó la eficacia y seguridad, en términos de necesidad de transfusiones (CH), cambio en los niveles de hemoglobina (Hb), pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo o eventos adversos (EAs).

La evaluación de la calidad de los ECAs se realizó empleando la escala específica de evaluación de CASPe.

Resultados

No se localizó ninguna revisión sistemática, metanálisis, ni informe de evaluación de tecnologías sanitarias que cumpliera los criterios de inclusión.

En la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento de la anemia asociada a IRC con darbepoetina vs. rHuEPO α o β se incluyeron siete ECAs. En seis de los estudios, se analizaron pacientes adultos y en uno pediátricos. En relación a la calidad, dos de los estudios fueron de calidad media-alta, otros dos fueron de calidad media y tres fueron de calidad baja. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre darbepoetina y rHuEPO en la media de cambio de los niveles de Hb, la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo establecido en los niveles de Hb, ni en el porcentaje de pacientes que precisaron transfusiones de CH. El perfil de seguridad de los pacientes fue similar en ambos grupos de tratamiento.

En la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento de la anemia asociada a IRC con CERA vs. rHuEPO α o β se incluyeron cuatro ECAs. Tres de los estudios fueron de calidad media y uno fue de calidad baja. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre CERA y rHuEPO en la media de cambio de los niveles de Hb (desde el momento basal hasta la evaluación), la proporción de pacientes que consiguen un aumento de los niveles de Hb $\geq 1,0$ g/dL, o una concentración de Hb $\geq 11,0$ g/dL, ni en la proporción de pacientes que precisan la transfusión de, al menos, un CH. La incidencia global de EAs fue similar en ambos grupos de tratamiento en los estudios evaluados.

En la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento de la anemia asociada a IRC con CERA vs. darbepoetina se incluyeron cuatro ECAs. Dos de los estudios fueron de calidad media-alta y los otros dos de calidad media. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre CERA y darbepoetina en la media de cambio de los niveles de Hb, porcentaje de pacientes que precisaron transfusiones de CH, ni en el porcentaje de pacientes que alcanzaron en objetivo en los niveles de Hb. En uno de los estudios para esta última variable se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fármacos. El perfil de seguridad de los pacientes tratados con CERA y darbepoetina fue similar en los estudios evaluados.

En la evaluación de la eficacia y seguridad del tratamiento de la anemia asociada a IRC con eritropoyetina α vs. eritropoyetina β se localizó un ECA de calidad baja. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir eritropoyetina α intravenosa, eritropoyetina β intravenosa o eritropoyetina β subcutánea. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el nivel medio de Hb, ni en la proporción de pacientes que consiguieron el objetivo terapéutico de Hb. No se evaluaron los EAs relacionados con el tratamiento.

Se incluyó un ECA en el que se evaluó la eficacia de los 4 AEEs (rHuEPO α , rHuEPO β , darbepoetina y CERA) en 30 pacientes con IRC. La calidad del ECA fue media-alta. El ECA tuvo un diseño cruzado, todos los pacientes fueron tratados durante tres meses con cada uno de los cuatro medicamentos. La eficacia de la administración de los diferentes AEEs fue similar en todos los pacientes en relación a la obtención de niveles de Hb dentro del rango deseado. No se evaluaron aspectos relacionados con la seguridad.

Conclusiones

En pacientes adultos con anemia asociada a IRC, no se observan diferencias significativas entre los cuatro AEEs (eritropoyetina α , eritropoyetina β , darbepoetina y CERA) en la eficacia en términos de pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo, transfusiones de CH y cambio en los niveles de hemoglobina, ni en la seguridad.

Executive summary

Introduction

Human erythropoietin is an endogenous glycoprotein hormone that acts as the primary regulator of erythropoiesis. Erythropoietin is produced primarily in the kidneys, and this process is regulated in response to changes in tissue oxygenation. Endogenous production of this hormone is hindered in patients with chronic kidney disease (CKD), thus constituting the primary cause of anaemia in these patients.

Currently, seven different pharmacological agents of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) are commercially available in Spain. These include four different biological drugs, two types of first-generation recombinant human erythropoietin (RhEpo) (erythropoietin α and erythropoietin β), and two types of second-generation erythropoietin (darbepoetin alpha and methoxy polyethylene glycol-epoetin beta [CERA]). There are also three commercially available biosimilar drugs: erythropoietin α , erythropoietin zeta, and erythropoietin theta.

Objectives

To comparatively evaluate the efficacy and safety of the different available ESAs in adult and paediatric patients with anaemia associated with CKD.

Methodology

In order to evaluate the efficacy and safety of these drugs, we first carried out a literature review focused on identifying systematic reviews, meta-analyses, and health technology assessment reports. We also performed an exhaustive search of RCTs that directly compare different ESAs, with four possible pairwise comparisons: darbepoetin vs. RhEpo, CERA vs. RhEpo, darbepoetin vs. CERA, and RhEpo α vs. RhEpo β . The three biosimilar drugs were not included in the systematic review, since, by definition, these present no significant differences in terms of efficacy, safety, or quality as compared to their corresponding biological drugs.

The selection criteria for these studies included adult and/or paediatric patients with anaemia associated with CKD, under treatment with darbepoetin, erythropoietin α , erythropoietin β , or CERA, who were evaluated for safety and efficacy in terms of need for packed red blood cell (PRBC) transfusions, changes in haemoglobin (Hb) levels, reaching target Hb levels, and adverse events (AEs).

We evaluated RCT quality using the CASPe evaluation scale.

Results

We did not find any systematic reviews, meta-analyses, or health technology assessment reports that met the inclusion criteria.

Seven RCTs were included in the evaluation of efficacy and safety of treatment for anaemia associated with CKD comparing darbepoetin with RhEpo α or β . Six of these studies involved adult patients, and one evaluated paediatric patients. In terms of quality, two of the studies were of medium-high quality, another two were of medium quality, and three were of low

quality. We did not observe statistically significant differences between darbepoetin and RhEpo in terms of mean change in Hb levels, the proportion of patients that reached target Hb levels, or in the percentage of patients that required PRBC transfusions. Safety profiles were similar between both treatment groups.

Four RCTs were included in the evaluation of the efficacy and safety of the treatment of anaemia associated with CKD in comparing CERA with RhEpo α or β . Three of these studies were of medium quality and one was of low quality. We did not observe statistically significant differences between patients treated with CERA and those treated with RhEpo in terms of mean changes in Hb levels (between baseline and final evaluations), proportion of patients that experienced an increase in Hb levels of $\geq 1.0\text{g/dl}$ or reached an Hb concentration of $\geq 11.0\text{g/dl}$, or in the proportion of patients who required at least one PRBC transfusion. The global incidence of AEs was similar between the two treatment groups in all studies evaluated.

Four RCTs were included in the evaluation of safety and efficacy of treatment for anaemia associated with CKD comparing CERA vs. darbepoetin. Two of these were of medium-high quality, and the other two were of medium quality. We did not observe statistically significant differences between CERA and darbepoetin in terms of mean changes in Hb produced, percentage of patients who required PRBC transfusions, or percentage of patients who reached target Hb levels. In one of these studies, statistically significant differences were observed between the two drugs for this last end-point. Safety profiles for patients treated with CERA and those treated with darbepoetin were similar among the studies evaluated.

One low-quality RCT was located in the evaluation of efficacy and safety of treatment for anaemia associated with CKD comparing erythropoietin α and erythropoietin β . Patients in this study were randomised to receive intravenous erythropoietin α , intravenous erythropoietin β , or subcutaneous erythropoietin β . No statistically significant differences were observed between the two treatment groups in terms of mean Hb levels or the proportion of patients who reached target Hb levels. This study did not evaluate AEs related to treatment.

One RCT was included which evaluated the efficacy of all four ESAs (RhEpo α , RhEpo β , darbepoetin, and CERA) in 30 patients with CKD. The quality of this RCT was medium-high. The RCT used a crossed design in which all patients were treated for a period of three months with each of the four drugs. The efficacy of administration was similar among all ESAs for all patients evaluated in terms of reaching target Hb levels. This study did not evaluate safety aspects.

Conclusions

In adult patients with anaemia associated with CKD, no significant differences were observed in efficacy between the four ESAs (erythropoietin α , erythropoietin β , darbepoetin, and CERA) in terms of patients who reach target Hb levels, require PRBC transfusions, or changes in haemoglobin levels, or safety.

Antecedentes y justificación

La eritropoyetina humana es una hormona glicoproteica endógena que actúa como principal regulador de la eritropoyesis, estimulando la mitosis y la diferenciación, a través de interacciones específicas con el receptor de eritropoyetina o con células precursoras de eritrocitos en la médula ósea. La producción de eritropoyetina se lleva a cabo principalmente por el riñón y es regulada en respuesta a los cambios en la oxigenación del tejido. La producción endógena de esta hormona se ve afectada en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), constituyendo la principal causa de anemia en estos pacientes (1).

Actualmente, existen siete especialidades farmacéuticas de agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEEs) comercializadas en España, entre las que se encuentran:

- Eritropoyetinas recombinantes humanas (rHuEPO) de primera generación:
 - Epoetina alfa (Eprex[®])
 - Epoetina beta (Neorecormon[®])
- rHuEPO biosimilares:
 - Epoetina alfa (Binocrit[®])
 - Epoetina zeta (Retacrit[®])
 - Epoetina theta (Eporatio[®])
- Epoetinas de segunda generación:
 - Darbepoetina alfa (Aranesp[®])
 - Metoxi-polietilenglicol-epoetina beta (Mircera[®])

Todos los AEEs se encuentran indicados en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a IRC. En la tabla 1 se resumen las indicaciones autorizadas para cada una de ellas.

El elevado número de alternativas disponibles para el tratamiento de la anemia asociada a IRC pone de manifiesto la necesidad de establecer de forma comparativa la eficacia y seguridad de los diferentes AEEs.

Tabla 1: Indicaciones autorizadas para los diferentes AEEs comercializados en España						
	Epoetina alfa Eprex® (2), Binocrit® (3) a	Epoetina beta Neorecormon® (4)	Epoetina zeta Retacrit® (5)a	Epoetina theta Eporatio® (6)b	Darbepoetina alfa Aranesp® (7)	Metoxi-PEG- epoetina beta Mircera® (8)
Anemia sintomática en pacientes adultos con IRC.	✓ c	✓	✓ c	✓	✓	✓
Anemia sintomática en pacientes pediátricos con IRC.	✓ d		✓ d		✓	
Anemia en pacientes adultos que reciben quimioterapia.	✓ e	✓ f	✓ e	✓ f	✓ f	
Aumento de la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación. g	✓	✓	✓			
Reducción de la exposición a transfusiones de sangre alogénica en pacientes adultos que van a ser sometidos a cirugía mayor ortopédica electiva. h	✓		✓			
Prevención de la anemia en prematuros con un peso corporal al nacer de 750 - 1500 g y una edad gestacional de menos de 34 semanas.		✓				

A: Biosimilar de Eprex®.
 B: Aunque fue desarrollado y autorizado por la EMA como molécula independiente, se trata de un biosimilar de Neorecormon®.
 c: En prediálisis, hemodiálisis y diálisis peritoneal.
 d: En hemodiálisis.
 e: Tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple.
 f: Neoplasias no mieloides.
 g: En pacientes con anemia moderada, sin deficiencia de hierro, si no se dispone de técnicas para la preservación de la sangre o son insuficientes, en caso de cirugía mayor electiva programada que requiera un gran volumen de sangre.
 h: Pacientes con anemia moderada, sin deficiencia de hierro, en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales, para los que no esté disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada.

Objetivos

- Evaluar de forma comparada la eficacia de los diferentes AEEs en pacientes adultos y pediátricos con anemia asociada a IRC.
- Evaluar de forma comparada la seguridad de los diferentes AEEs en pacientes adultos y pediátricos con anemia asociada a IRC.

Metodología

Búsqueda bibliográfica

Para responder a los objetivos de eficacia y seguridad, se realizó una primera búsqueda bibliográfica enfocada a la identificación de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Posteriormente, en las bases de datos referenciales, se realizó una búsqueda exhaustiva de ECAs que compararan los AEEs, existiendo cuatro posibles comparaciones: darbepoetina vs. rHuEPO, CERA vs. rHuEPO, darbepoetina vs. CERA y rHuEPO α vs. rHuEPO β . Las búsquedas abarcaron hasta el 14 de noviembre de 2011.

Dado que, por definición, los biosimilares son medicamentos que han demostrado no presentar diferencias significativas, en términos de eficacia, seguridad y calidad, con respecto a sus medicamentos biológicos de referencia, estos [epoetina alfa (Binocrit[®]), epoetina zeta (Retacrit[®]) y epoetina theta (Eporatio[®])], no se incluyeron en la revisión sistemática (9).

A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron MEDLINE, EMBASE, CRD, Cochrane Library, Central (Cochrane) e IME.

En el Anexo I se especifican las estrategias de búsqueda en las principales bases de datos. En el resto de bases de datos, las búsquedas se realizaron con lenguaje libre o utilizando los términos controlados propios de cada una de ellas. Se excluyeron de la revisión aquellos documentos con un idioma de publicación diferente al inglés, francés y español.

B. Búsqueda en otras fuentes

B.1. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

Además, se realizó una búsqueda manual, a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

Criterios de selección de estudios

Criterios de inclusión

1. Criterios de inclusión de la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metaanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

- **Población:** pacientes con anemia asociada a IRC.
- **Intervención:** tratamiento con darbepoetina α , CERA, eritropoyetina α o eritropoyetina β .
- **Comparador:** darbepoetina α , CERA, eritropoyetina α o eritropoyetina β (cualquier AEE distinto al utilizado en el grupo intervención).
- **Resultados:** necesidad de transfusiones de CH, cambio en los niveles de Hb, pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo y EA.

2. Criterios de inclusión de la búsqueda bibliográfica de ECAs de darbepoetina α vs. rHuEPO

- **Población:** pacientes con anemia asociada a IRC.
- **Intervención:** tratamiento con darbepoetina α .
- **Comparador:** tratamiento con eritropoyetina α o eritropoyetina β .
- **Resultados:** necesidad de transfusiones de CH, cambio en los niveles de Hb, pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo y EA.

3. Criterios de inclusión de la búsqueda bibliográfica de ECAs CERA vs. rHuEPO.

- **Población:** pacientes con anemia asociada a IRC.
- **Intervención:** tratamiento con CERA.
- **Comparador:** tratamiento con eritropoyetina α o eritropoyetina β .
- **Resultados:** necesidad de transfusiones de CH, cambio en los niveles de Hb, pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo o EA.

4. Criterios de inclusión de la búsqueda bibliográfica de ECAs de darbepoetina α vs. CERA.

- **Población:** pacientes con anemia asociada a IRC.
- **Intervención:** tratamiento con CERA.
- **Comparador:** tratamiento con darbepoetina α .
- **Resultados:** necesidad de transfusiones de CH, cambio en los niveles de Hb, pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo o EA.

5. Criterios de inclusión de la búsqueda bibliográfica de ECAs de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β .

- **Población:** pacientes adultos con anemia asociada a IRC.
- **Intervención:** tratamiento con eritropoyetina α .
- **Comparador:** tratamiento con eritropoyetina β .
- **Resultados:** necesidad de transfusiones (CH), cambio en los niveles de Hb, pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo o EA.

Criterios de exclusión

- Diseño: estudios de intervención no aleatorizados, estudios observacionales, revisiones narrativas, casos clínicos y editoriales.
- Estudios no publicados a texto completo o en fase de desarrollo.

Selección, evaluación de la calidad, extracción de los datos, y síntesis de la literatura de eficacia y seguridad

Selección y lectura crítica de los estudios

- Tanto la selección, como la lectura crítica de los estudios de eficacia y seguridad se realizó por dos metodólogos, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos en la revisión sistemática. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.
- Para la elaboración de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionaron los artículos, por título y resumen. Posteriormente, se realizó la lectura a texto completo y se excluyeron todos los documentos que no cumplieron los criterios de inclusión.

Evaluación de la calidad

- La evaluación de la calidad de los ECAs se efectuó utilizando la escala específica de evaluación del *CASP*, adaptadas por *CASP* España (*CASPe*) (10).
- La calidad de los ECAs valorada en función de su validez interna, se estableció puntuando con un 1 las respuestas afirmativas y con 0 las negativas o dudosas (por no estar la información explícita en la metodología del estudio). La valoración general de la calidad de cada ECA se resume de la siguiente forma: calidad alta = 6; calidad media-alta = 5; calidad media = 4 y calidad baja = 3.

Extracción y síntesis de los datos

- Se creó una base de datos en Access para estandarizar la extracción de los datos de los documentos incluidos. Los datos extraídos fueron las características basales de los pacientes incluidos en los ECAs, tamaño muestral, pérdidas, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, resultados de las variables de eficacia y seguridad y tipo de análisis. La extracción de los datos se realizó por dos metodólogos, de manera independiente.
- Se realizó una síntesis cualitativa de los datos. Los resultados procedentes de los estudios primarios fueron evaluados y resumidos.

Actualización

Con el objetivo de determinar la existencia de nueva evidencia que pudiera modificar las conclusiones del informe, se llevó a cabo una reproducción de la estrategia de búsqueda bibliográfica, estableciendo como límite una fecha publicación comprendida entre 2011 y la actualidad (noviembre de 2012).

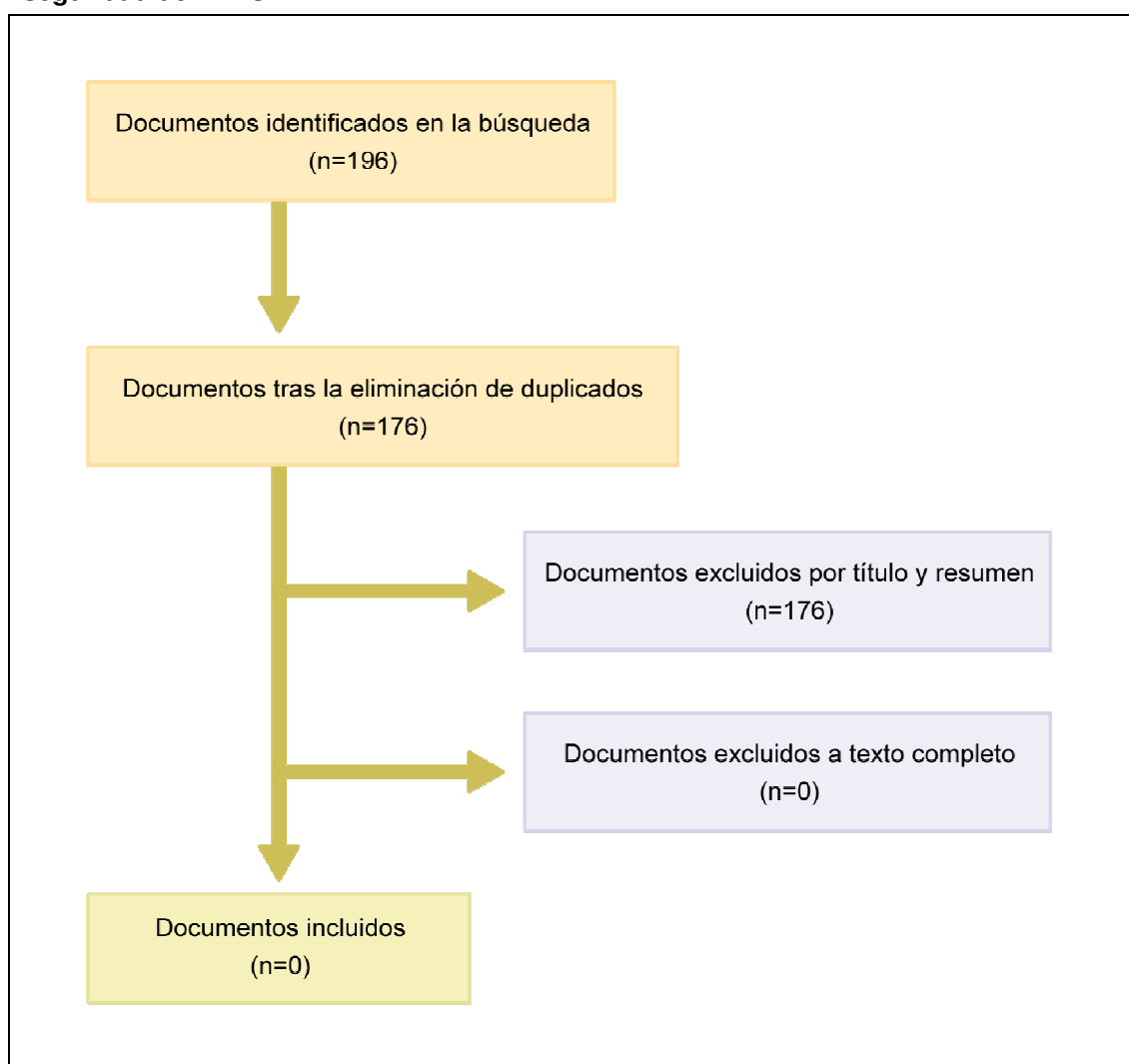
Resultados

1.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias sobre AEEs

En la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con **AEEs**, en anemia asociada a IRC, en pacientes adultos y pediátricos, se localizaron 196 documentos en las diferentes bases de datos [57 en MEDLINE, 34 en EMBASE, 93 en el CRD y 12 en la Cochrane Library]. En la Figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática. Ninguno de los documentos cumplió los criterios de selección.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de evaluación de tecnologías sanitarias sobre la eficacia y seguridad de AEEs

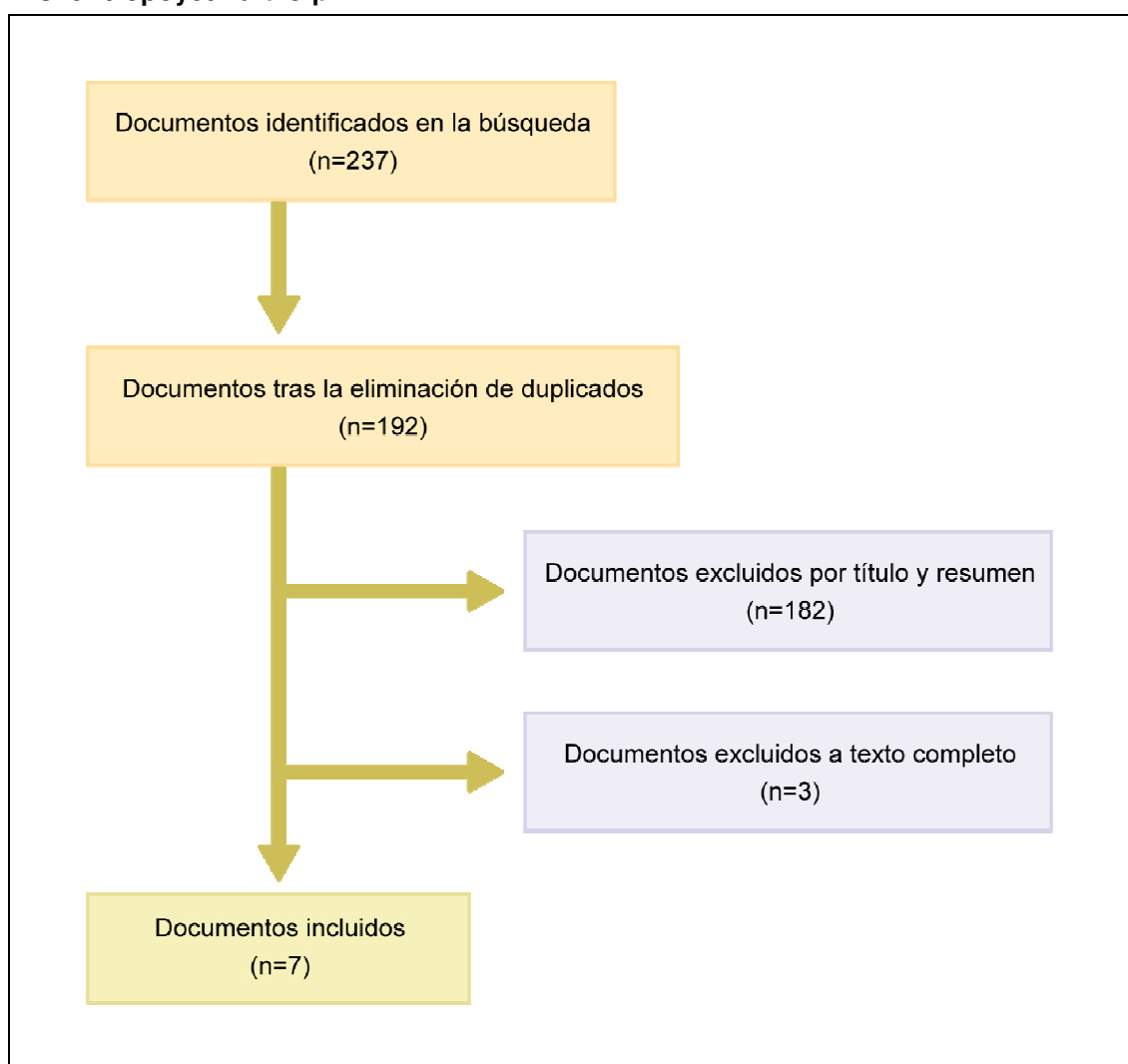


2.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad de darbepoetina vs. rHuEPO

En la búsqueda bibliográfica de ECAs que evaluaran la eficacia y seguridad del tratamiento con **darbepoetina vs. eritropoyetina α o β** , en anemia asociada a IRC, en pacientes adultos y población pediátrica se localizaron 237 documentos en las diferentes bases de datos [69 en MEDLINE, 156 en EMBASE y 12 en las restantes bases de datos (CRD e IME)]. En la Figura 2 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática. Se obtuvo el texto completo de 10 estudios, de los cuales 7 cumplieron finalmente los criterios de inclusión.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.

Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad de darbepoetina vs. eritropoyetina α o β



2.B. Descripción de los ECAs de darbepoetina vs. rHuEPO incluidos en la revisión sistemática

Se incluyeron siete ECAs que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con darbepoetina frente al tratamiento con rHuEPO (11-17).

En relación a la calidad de los ECAs, el 29% fue de calidad media-alta (11;18), el 29% de calidad media (15;19) y el 43% fue de baja calidad (20-22). La concordancia de los evaluadores en la evaluación de la calidad fue del 100%.

En el estudio de Chen *et al.* (23) sólo se indicó que los pacientes fueron aleatorizados a recibir darbepoetina o rHuEPO en el *abstract*, no especificándose en la metodología, por lo que no se puede concluir con seguridad que el estudio fuera aleatorizado. En los estudios de Chen *et al.* (24) y Li *et al.* (25), el tamaño muestral de los pacientes aleatorizados a un AEE fue inferior a 50 pacientes (número muy inferior al resto de los estudios). En ninguno de los dos estudios anteriormente citados se especificó el cálculo del tamaño muestral para la variable principal de eficacia.

En relación al tipo de análisis, la mayoría de los estudios realizaron el análisis de eficacia incluyendo a la población *pP*. Warady *et al.* (26) y Tolman *et al.* (27), sin embargo, presentaron los datos de eficacia con la población de ITT modificada. Únicamente en el ECA de Locatelli *et al.* (28), el análisis estadístico fue por ITT. El diseño del 28,6% de los estudios fue de no inferioridad (11;29).

El número total de pacientes aleatorizados en todos los estudios fue de 1.651.

De los ECAs incluidos, el 29% incluyó a pacientes no dializados (30;31); 29% a pacientes en HD (11;32); 14% a pacientes con DP (33); 14% incluyó pacientes con HD o DP (15) y el 14% tanto a pacientes dializados como sin dializar (34). En el 86% de los ECAs, los pacientes eran adultos. Sólo un ECA incluyó pacientes entre 1 y 18 años (35).

La Hb basal media en los distintos estudios osciló entre 9,3 y 11,2 g/dL.

Los diferentes estudios presentaron una mediana de seguimiento que osciló entre 24 y 40 semanas.

En el 71% de los ECAs, los pacientes estaban en tratamiento con rHuEPO y fueron aleatorizados a continuar con rHuEPO o iniciar tratamiento con darbepoetina. En los ECAs de Locatelli *et al.* (36) y Chen *et al.* (37), los pacientes no habían sido tratados previamente con AEEs (rHuEPO *naïve*).

En dos ECAs se indicó que los pacientes recibían rHuEPO, sin especificar si el tratamiento era con eritropoyetina α o β (11;38). En dos estudios se utilizó eritropoyetina α (39;40), otros dos estudios usaron eritropoyetina β (41;42) y un estudio se realizó indistintamente con ambas epoetinas (α y β) (15).

Las características de los estudios incluidos se resumen en las Tablas 2 y 3.

Tabla 2. Características de los estudios de darbepoetina frente a rHuEPO

Autor	Año	Calidad	N	Na	Análisis	Aleatorización	Diálisis	Población
Nissenson (11)	2002	media-alta	507	361	pP	1:2	HD	Adultos
Locatelli (43)	2001	media-alta	166	166	ITT	3:1	No	Adultos
Warady (44)	2006	media	124	123	ITTm	2:1	No dializados y dializados	Niños
Vanrenterghem (15)	2002	media	522	336	pP	2:1	HD y DP	Adultos
Tolman (45)	2005	baja	217	196	ITTm	1:1	HD	Adultos
Li (46)	2008	baja	46	37	pP	1:1	DP	Adultos
Chen (47)	2008	baja	69 ^o	55	pP	1:1	No	Adultos

Calidad según CASPe: detallado en el Anexo III.

N = Tamaño muestral (nº de pacientes randomizados).

Na = Tamaño muestral utilizado en el análisis de eficacia.

Análisis: ITT (intención de tratar); ITTm (ITT modificada); pP (*per protocol*).

Diálisis: Hemodiálisis (HD); Diálisis peritoneal (DP).

^o: Esta *n* incluye además de los pacientes tratados con AEEs un grupo control sin AEEs.

Tabla 3. Seguimiento y tratamiento experimental y control en los ECAS de darbepoetina frente a rHuEPO

Autor	Seguimiento (semanas)	Tratamiento grupo experimental	Tratamiento grupo control
Nissenson (11)	28	EPO -->DARBE	EPO -->EPO
Locatelli (48)	24	DARBE	EPO α
Warady (49)	28	EPO -->DARBE	EPO -->EPO
Vanrenterghem (15)	32	EPO α o β --> DARBE	EPO α o β --> EPO α o β
Tolman (50)	40	EPO β -->DARBE	EPO β -->EPO β
Li (51)	24	EPO β -->DARBE	EPO β -->EPO β
Chen (52)	24	DARBE	EPO α

EPO --> DARBE: pacientes que estaban en tratamiento con rHuEPO y pasan a darbepoetina.

EPO --> EPO: pacientes que estaban en tratamiento con rHuEPO y continúan con el mismo tratamiento.

2.C. Resultados de eficacia y seguridad de los ECAs de darbepoetina vs. rHuEPO

La variable principal de eficacia en la mayoría de los estudios (57%) (11;15;53;54) fue la media de cambio de los niveles de Hb desde el momento basal, hasta el momento de la evaluación. La proporción de pacientes que consiguen el objetivo establecido en los niveles de Hb en el momento de la evaluación y la media de cambio de los niveles de Hb fueron las variables secundarias más frecuentemente evaluadas. El objetivo terapéutico en los niveles de Hb ha oscilado, según los estudios, entre valores comprendidos entre 9 y 13 g/dL. Otra variable de interés evaluada fue el porcentaje de pacientes que precisan transfusiones de CH (Tabla 4).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo en los niveles de Hb, entre los pacientes tratados con darbepoetina o rHuEPO. Tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, en el cambio de los niveles de Hb, desde el momento basal hasta el momento de la evaluación. Del mismo modo, tampoco se observaron diferencias entre ambos fármacos en el porcentaje de pacientes que precisaron CH (Tabla 4).

El perfil de seguridad de los pacientes tratados con rHuEPO y darbepoetina fue similar en los estudios evaluados. La mayoría de los EAs se consideraron no relacionados con el tratamiento con AEEs y fueron consistentes con los EA comúnmente asociados a pacientes con IRC. No hubo cambios significativos en los parámetros analíticos, ni en los signos vitales, en ninguno de los grupos de tratamiento. Tampoco se detectaron anticuerpos en ninguno de los pacientes incluidos en los distintos ensayos. El principal EA, relacionado con el tratamiento, en la mayoría de los estudios fue la hipertensión.

Tabla 4. Resultados de eficacia de los estudios de darbepoetina frente a rHuEPO											
Autor	VARIABLES PRINCIPALES	VARIABLES SECUNDARIAS	% pacientes responden Hb DARBE	% pacientes responden Hb EPO	pHb	Cambio Hb DARBE	Cambio Hb EPO	pcHb	% pacientes precisan CH DARBE	% pacientes precisan CH EPO	pCH
Nissenson (11)	Media de cambio de los niveles de Hb	Niveles de Hb dentro de rango (-1,0 a +1,5 g/dL del valor basal y de 9,0 a 13,0 g/dL)	---	---		0,24	0,11	ns	10	11	---
Locatelli (55)	Pacientes que consiguen un aumento de la Hb $\geq 1,0$ g/dL respecto al valor basal < o una concentración de Hb $\geq 11,0$ g/dL	- Media de cambio de los niveles de Hb. - Pacientes que reciben transfusiones sanguíneas	93	92	ns	No se mostraron los valores, pero en el estudio se indicó que los cambios en ambos grupos fueron similares		ns	5	8	---
Warady (56)	Media de cambio de los niveles de Hb	Pacientes con niveles de Hb entre 10,0 -12,5 g/dL	75	73	ns	0,08	-0,14	---	6	14	---
Vanrenterghem (15)	Media de cambio de los niveles de Hb	- Pacientes con Hb inestable (definida como valores de Hb que necesitan un cambio de dosis) - Porcentaje de pacientes con Hb terapéutica entre 9 y 13 g/dL	No se muestran los porcentajes, pero en el estudio se indicó que no existían diferencias en esta variable. Si se mostró el ratio entre darbepoetina y rHuEPO: 1,036 (IC 95% 0,99-1,08)		---	0,05	0,00	ns	4	5	ns
Tolman (57)	Dosis	Media de cambio de los niveles de Hb	---	---	---	0,00	-0,20	ns	9,9 [∞]	13,6	ns
Li (58)	Media de cambio de los niveles de Hb	----	---	---	---	0,53	0,08	ns	---	---	---
Chen (59)	Masa ventricular izquierda y fracción de eyección	Media de cambio de los niveles de Hb	---	---	---	2,10	2,50	ns	---	---	---

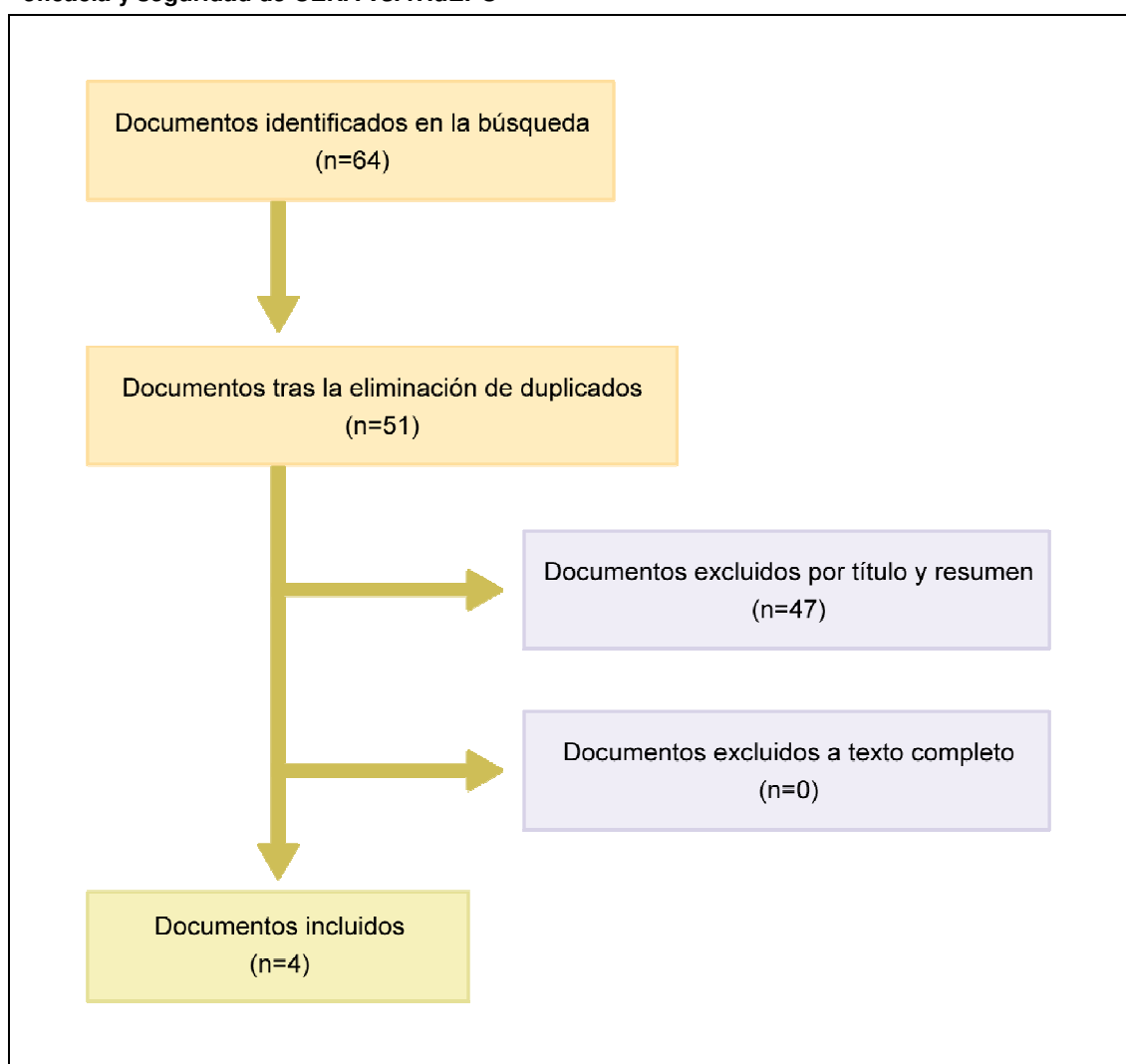
Las variables descritas en la evaluación de la eficacia son exclusivamente las variables de interés para los objetivos de esta revisión sistemática.
[∞]: Estos resultados se obtuvieron con la población pP.

3.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad de CERA vs. rHuEPO

En la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad del tratamiento con **CERA vs. eritropoyetina α o β** , en pacientes adultos con anemia asociada a IRC se localizaron 64 documentos en las diferentes bases de datos [16 en MEDLINE, 37 en EMBASE y 11 en las restantes bases de datos (Cochrane e IME)]. En la Figura 3 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática. Se obtuvo el texto completo de 4 documentos, los cuales cumplieron finalmente los criterios de inclusión.

Los motivos de exclusión de los estudios, por título y resumen se indican en el Anexo II.

Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de selección de ECAs para la revisión sistemática de eficacia y seguridad de CERA vs. rHuEPO



3.B. Descripción de los ECAs de CERA vs. rHuEPO incluidos en la revisión sistemática

Se incluyeron cuatro ECAs que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con CERA frente al tratamiento con rHuEPO (60-63).

En relación a la calidad de los ECAs, el 75% fue de calidad media (64-66) y el 25% de baja calidad (63). La concordancia de los evaluadores en la evaluación de la calidad fue del 100%.

Respecto al tipo de análisis, la mayoría de los estudios (75%) realizaron el análisis de eficacia incluyendo a la población pP (63;67;68). Sin embargo, en el ECA AMICUS (69) se presentaron los datos de eficacia con la población por ITT. Tres de los ECAs fueron de no inferioridad (63;70;71) y en el ECA AMICUS (72) se realizó un análisis de no inferioridad *post hoc*.

El número total de pacientes randomizados en todos los estudios fue de 1.762.

El 75% de los ECAs incluyó a pacientes con HD y DP (63;73;74) y el 25% incluyó solamente a pacientes en HD (75). El porcentaje de pacientes en DP fue inferior o próximo al 10% en todos los brazos de los estudios analizados. Ninguno de los ECAs incluyó a pacientes no dializados. Todos los pacientes incluidos en los estudios fueron adultos (mayores de 18 años).

La Hb basal media en los distintos estudios osciló entre 9,4 y 11,9 g/dL.

Los diferentes estudios presentaron una mediana de seguimiento que osciló entre 24 y 36 semanas.

El 75% de los estudios incluyó pacientes tratados previamente con AEEs (63;76;77). El ECA AMICUS (78) incluyó pacientes *naïve* y pacientes que habían recibido previamente AEEs y que habían discontinuado el tratamiento de 4 a 5 meses antes del inicio del estudio.

En todos los ECAs evaluados, los pacientes aleatorizados a rHuEPO, recibieron tratamiento con eritropoyetina α o β . En ninguno de ellos, se presentaron los resultados distinguiendo entre ambas epoetinas.

Las características de los estudios incluidos se resumen en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Características de los estudios de CERA vs. rHuEPO

Nombre estudio	Autor	Año	Calidad	N	Na	Análisis	Aleatorización	Diálisis
AMICUS (79)	Klinger	2007	media	181	181	ITT	3:1	HD y DP
MAXIMA (80)	Levin	2007	media	673	540	pP	1:1:1	HD
PROTOS (81)	Sulowicz	2007	media	572	474	pP	1:1:1	HD y DP
RUBRA (63)	Spinowitz	2008	baja	336	256	pP	1:1	HD y DP

Calidad según CASPe: detallado en el Anexo III.
N = Tamaño muestral (nº de pacientes randomizados).
Na = Tamaño muestral utilizado en el análisis de eficacia.
Análisis: ITT (intención de tratar); pP (per protocol).
Diálisis: Hemodiálisis (HD); Diálisis peritoneal (DP).

Tabla 6. Seguimiento y tratamiento experimental y control de los estudios de CERA vs. rHuEPO

Nombre estudio	Seguimiento (semanas)	Tratamiento grupo experimental 1	Tratamiento grupo experimental 2	Tratamiento grupo control
AMICUS (82)	24	CERA iv cada 2 semanas	---	EPO α o β iv 3 veces/semana
MAXIMA (83)	36	CERA iv cada 2 semanas	CERA iv mensual	EPO α o β iv 1-3 veces/semana
PROTOS (84)	36	CERA sc cada 2 semanas	CERA sc mensual	EPO α o β sc 1-3 veces/semana
RUBRA (63)	36	CERA iv o sc cada 2 semanas	---	EPO α o β iv o sc 1-3 veces/semana

3.C. Resultados de eficacia y seguridad de los ECAs de CERA vs. rHuEPO

La variable principal de eficacia en la mayoría de los estudios (75%) (63;85;86) fue la media de cambio de los niveles de Hb desde el momento basal hasta el momento de la evaluación. En el estudio AMICUS (87), la variable principal fue la proporción de pacientes que consiguen un aumento de los niveles de Hb $\geq 1,0$ g/dL, respecto al valor basal o una concentración de Hb $\geq 11,0$ g/dL, sin requerir transfusiones. La proporción de pacientes que precisan la transfusión de al menos un CH se evaluó en todos los estudios como variable secundaria. Además, otra variable de interés evaluada en el 75% de los ECAs fue el porcentaje de pacientes con concentraciones de Hb +/- 1 g/dL el valor basal (Tabla 7).

El objetivo terapéutico en los niveles de Hb fue, en el 75% de los estudios, el lograr valores comprendidos entre 10 y 13,5 g/dL (63;88;89). En el estudio AMICUS (90), el objetivo a nivel de la Hb era lograr concentraciones iguales o superiores a 11 g/dL.

El análisis de no inferioridad de la variable diferencia en el cambio medio de Hb, además de con la población pP, se realizó con la población por ITT en los ECAs MAXIMA, PROTOS y RUBRA (63;91;92). En todos los ECAs se demostró la no inferioridad de CERA vs. rHuEPO.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre CERA o rHuEPO en el cambio de los niveles de Hb desde el momento basal hasta el momento de la evaluación, en el porcentaje de pacientes que precisaron CH, ni en el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo en los niveles de Hb (Tabla 7).

La incidencia global de EAs fue similar en pacientes tratados con CERA y rHuEPO, en los estudios evaluados. La mayoría de los EA se consideraron no relacionados con el tratamiento con AEEs. Sin embargo, en el ECA MAXIMA (93), existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación a los EAG relacionados con el tratamientos. Ocurrieron tres EAG con CERA cada dos semanas, dos con CERA mensual y uno con rHuEPO.

Tabla 7. Resultados de eficacia de los estudios de CERA vs. rHuEPO														
Nombre estudio	Variable principal	Variabes secundarias	% pctes resp Hb CERA1	% pctes resp Hb CERA2	% pctes resp Hb EPO	pHb	Cambio Hb CERA1	Cambio Hb CERA2	Cambio Hb EPO	pCHb	% pctes precisan CH CERA1	% pctes precisan CH CERA2	% pctes precisan CH EPO	pCH
AMICUS (94)	Pacientes que consiguen un aumento de la Hb $\geq 1,0$ g/dL respecto al valor basal o una concentración de Hb $\geq 11,0$ g/dL, sin requerir transfusiones	- Concentración de Hb - Cambio en los niveles de Hb desde el momento basal - Incidencia de transfusiones de CH	93,30	---	91,30	ns	2,70	---	2,56	ns	5,2	---	4,3	ns
MAXIMA (95)	Cambio medio en la concentración de Hb	- nº de transfusiones	68,00	68,00	67,00	ns	-0,071	-0,025	0,075	ns	10	7	8	ns
PROTOS (96)	Cambio medio en la concentración de Hb	-Pacientes que mantienen concentraciones de Hb +/- 1 g/dL vs.el valor basal - Pacientes con Hb entre 10,0 y 13,5g/dL ^φ - nº de transfusiones	75,60	66,10	72,20	-	0,032	-0,131	0,109	ns	6,3	10,5	9,9	ns
RUBRA (63)	Cambio medio en la concentración de Hb	Pacientes q mantienen concentraciones de Hb +/- 1 g/dL vs. el valor basal	68,50	---	67,70	ns	0,14	---	-0,01		9,7	---	11,3	-

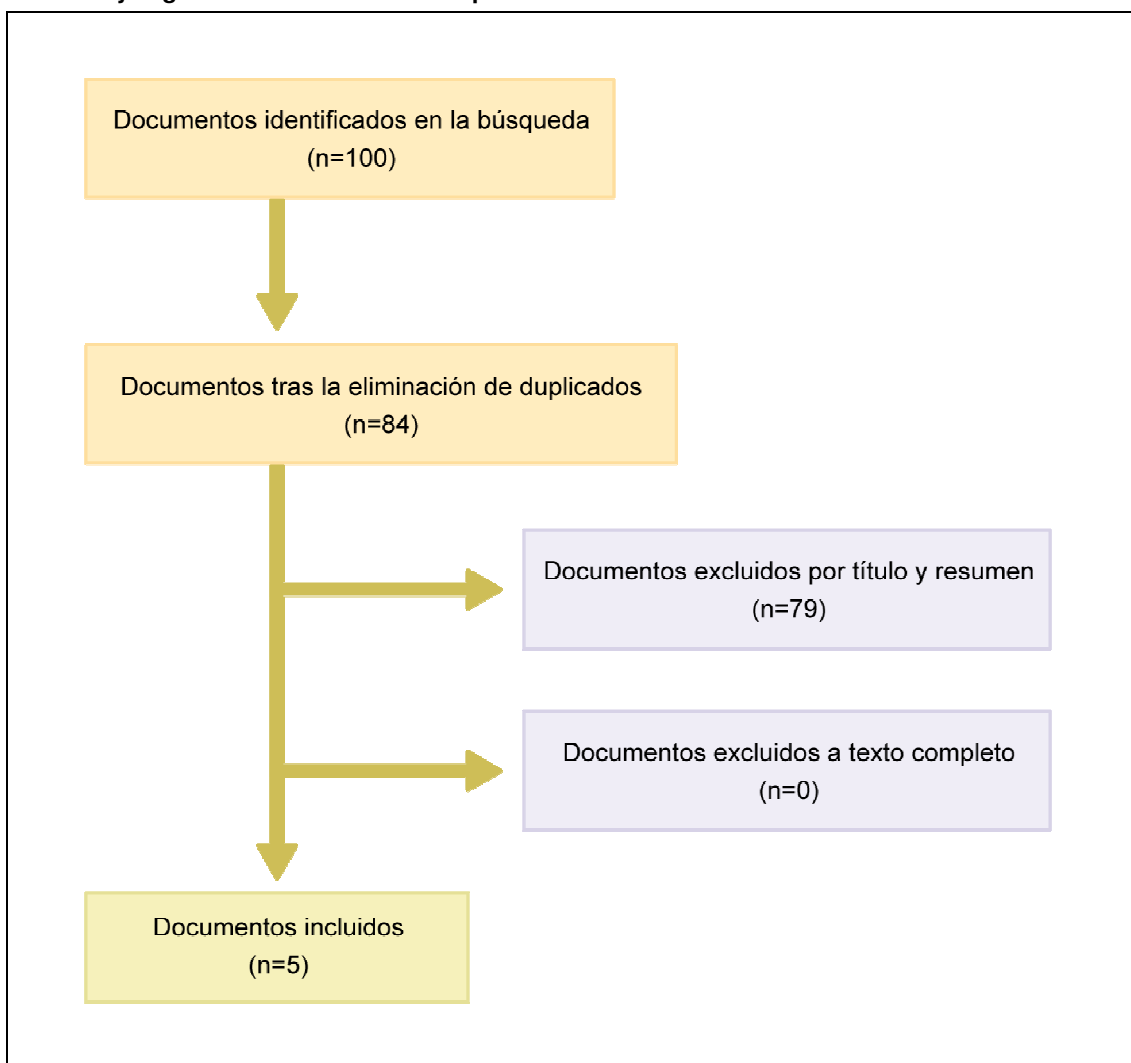
En los estudios MAXIMA y PROTOS, la significación estadística indicada es la correspondiente a la comparación de cada grupo experimental (CERA cada 2 semanas o CERA mensual) frente al grupo control (rHuEPO).
 CERA1: administración de CERA cada 2 semanas.
 CERA2: administración de CERA mensual.
^φ % pacientes con Hb entre 10,-13,5 g/dL durante el periodo de evaluación en el ECA PROTOS: 91,5% (CERA1); 88,1% (CERA2); 88,1% (EPO).

4.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad de CERA vs. darbepoetina

En la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad del tratamiento con **CERA vs. darbepoetina** en pacientes adultos con anemia asociada a IRC se localizaron 100 documentos en las diferentes bases de datos (29 en MEDLINE, 29 en EMBASE, 36 en el CRD y 6 en Central). En la Figura 4 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática. Se obtuvo el texto completo de cinco estudios de la búsqueda en las diferentes bases de datos, los cuales cumplieron finalmente los criterios de inclusión.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.

Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección de los ECAS para la revisión sistemática de eficacia y seguridad de CERA vs. darbepoetina



4.B. Descripción de los ECAs de CERA vs. darbepoetina incluidos en la revisión sistemática

Se incluyeron cinco ECAs que evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento con CERA frente al tratamiento con darbepoetina (97-101). Uno de los estudios (101) fue un ECA que comparaba, no sólo CERA vs. darbepoetina, sino las cuatro alternativas incluidas en la revisión sistemática (eritropoyetina α , eritropoyetina β , darbepoetina y CERA). Por lo tanto, este ECA se analiza de forma individualizada con posterioridad (ver apartado 6). Las características de los cuatro estudios incluidos y analizados en este apartado se resumen en las Tablas 8 y 9.

En la fase de extensión del estudio ARCTOS (102), además se valoró la eficacia y seguridad de CERA cada 2 semanas y cada 4 semanas frente a darbepoetina. En el ECA PATRONUS (103), en la segunda fase del estudio, se evaluó la eficacia y seguridad de la administración intravenosa de CERA mensual frente a darbepoetina mensual, tras duplicar la dosis de darbepoetina cada 2 semanas.

En relación a la calidad de los ECAs, el 50% fue de calidad media-alta y el 50% restante fue de calidad media. La concordancia de los evaluadores en la evaluación de la calidad fue del 100%.

En la fase de extensión del estudio ARCTOS (104) se indicó que los pacientes fueron aleatorizados a recibir darbepoetina o CERA pero no se especificó en la metodología, por lo que no se puede concluir con seguridad que el estudio fuera randomizado (y por ello no se evaluó como tal en la escala CASPe).

En relación al tipo de análisis, la mayoría de los estudios realizaron el análisis de eficacia incluyendo a la población por ITT (101;105-107). Únicamente en el ECA STRIATA (108) el análisis estadístico fue por pP. Dos de los ECAs fueron de no inferioridad [ARCTOS (109) y STRIATA(110)].

De los ECAs evaluados, el 50% incluyó a pacientes no dializados (111;112), 25% a pacientes en HD (113) y el 25% restante incluyó pacientes en HD o DP(114). En todos los ECAs evaluados, los pacientes eran adultos.

La Hb basal media en los distintos estudios osciló entre 10,2 y 12,1 g/dL.

Los diferentes estudios presentaron una mediana de seguimiento que osciló entre 24 y 52 semanas.

En el ECA ARCTOS (115), los pacientes no habían sido tratados previamente con AEEs (pacientes *naïve a AEEs*), de ahí que el cambio observado en los niveles de Hb respecto al valor basal, en ambos grupos, sea mayor al del resto de los estudios (CERA: 2,2 y darbepoetina 2,12 g/dL) (Tabla 10).

Tabla 8. Características de los estudios de CERA vs. darbepoetina								
Nombre estudio	Autor	Año	Calidad	N	Na	Análisis	Aleatorización	Diálisis
PATRONUS (116)	Carrera	2010	2	490	490	ITT	1:1	HD
ARCTOS (117)	Macdougall	2008	2	324	324	ITT	1:1	NO
ARCTOS extensión (118)	Kessler	2010	1	296	296	ITT	1:1:2	NO
STRIATA (119)	Canaud	2008	1	313	249	pP	1:1	HD y DP

Calidad según CASPe: 0= calidad baja (1-3); 1=media (4); 2= media-alta (5); 3= alta (6) [detallado en el Anexo III].
N = Tamaño muestral (nº de pacientes randomizados).
Na = Tamaño muestral utilizado en el análisis de eficacia.
Análisis: ITT (intención de tratar); ITTm (ITT modificada); pP (*per protocol*).
Diálisis: Hemodiálisis (HD); Diálisis peritoneal (DP).

Tabla 9. Seguimiento y tratamiento experimental y control de los estudios CERA vs. darbepoetina				
Nombre estudio	Seguimiento (semanas)	Tratamiento grupo experimental		Tratamiento grupo control
PATRONUS (120)	52	1ª Fase: DARBE semanal --> CERA mensual 2ª Fase: igual que la 1ª Fase.		1ª Fase: DARBE semanal --> DARBE Q2S 2ª Fase: DARBE Q2S --> DARBE Q4S
ARCTOS (121)	28	Naïve --> CERA		Naïve --> DARBE
ARCTOS extensión (122)	24	CERA Q2S	CERA Q4S	DARBE
STRIATA (123)	52	DARBE ----> CERA		DARBE ----> DARBE

DARBE -->CERA: pacientes que estaban en tratamiento con darbepoetina y pasan a CERA.
DARBE -->DARBE: pacientes que estaban en tratamiento con darbepoetina y continúan con el mismo tratamiento.
naïve-->CERA o naïve-->DARBE: pacientes AEEs naïve, que inician tratamiento con AEEs.
Q2S: Cada 2 semanas.
Q4S: Cada 4 semanas.

4.C. Resultados de eficacia y seguridad de los ECAs de CERA vs. darbepoetina

La variable principal de eficacia evaluada en la mayoría de los estudios (75%) (124-126) fue la *proporción de pacientes que consiguen el objetivo establecido en los niveles de Hb* en el momento de la evaluación. En el estudio STRIATA (127), la *media de cambio de los niveles de Hb* desde el momento basal hasta el momento de la evaluación fue la variable principal. La *proporción de pacientes que precisan al menos la transfusión de un CH* fue la variable secundaria más frecuentemente evaluada. El objetivo terapéutico en los niveles de Hb ha oscilado, según los estudios, entre valores comprendidos entre 10 y 13,5 g/dL (Tabla 10).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo en los niveles de Hb, entre los pacientes tratados con CERA o darbepoetina, a excepción del estudio PATRONUS (128). Si bien, hay que tener en cuenta que en la segunda parte de este estudio, al grupo de pacientes con darbepoetina se le duplicó la dosis y se les cambió de una posología de cada 2 semanas, a una administración mensual (posología que no es la indicada en ficha técnica para la administración intravenosa) (Tabla 10).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento, en el cambio de los niveles de Hb desde el momento basal hasta el momento de la evaluación. Del mismo modo, tampoco se observaron diferencias significativas entre ambos fármacos en el porcentaje de pacientes que precisaron CH (Tabla 10).

El perfil de seguridad de los pacientes tratados con CERA y darbepoetina fue similar en los estudios evaluados. La mayoría de los EAs no se consideraron relacionados con el tratamiento con AEEs y fueron consistentes con los EAs asociados a pacientes con IRC. No hubo cambios significativos en los parámetros analíticos, ni en los signos vitales en ninguno de los grupos de tratamiento. Sólo se detectaron anticuerpos en un paciente en tratamiento con darbepoetina en el estudio ARCTOS. El principal EA, relacionado con el tratamiento, en la mayoría de los estudios fue la hipertensión.

Tabla 10. Resultados de eficacia de los estudios de CERA vs. darbepoetina											
Nombre estudio	VARIABLES principales	VARIABLES secundarias	% pacientes responden Hb CERA	% pacientes responden Hb DARBE	P Hb	Cambio Hb CERA	Cambio Hb DARBE	P cHb	% pacientes precisan CH CERA	% pacientes precisan CH DARBE	P CH
PATRONUS (129)	Pacientes que mantienen la media de Hb > 10,5 g/dL, con una reducción respecto al valor basal ≤ 1 g/dL	---	64,1	40,40	p<0,005	---	---	---	15,9	13,1	---
ARCTOS (130)	- Pacientes que mantienen la media de Hb en +/-1 g/dL del valor basal y entre 11-13 g/dL (ITT) y media de cambio (pP) - Media de cambio de Hb desde el momento basal.	Pacientes que precisan al menos un CH	97,5	96,30	---	2,12	2,02	---	2,5	6,8	---
ARCTOS extensión (131)	- Pacientes que mantienen la media de Hb en +/-1 g/dL del valor basal y entre 11-13 g/dL - Media de cambio de Hb desde el momento basal.	Pacientes que precisan al menos un CH	76,4 Q2s 70,4 Q4s	68,20	---	0,66 Q2s 0,62 Q4s	0,65	---	2,7 Q2s 0,0 Q4s	2,6	---
STRIATA (132)	Media de cambio de Hb desde el momento basal.	- Pacientes que mantienen la Hb dentro de +/-1g/dL vs. el valor basal y CH precisados. - Pacientes que precisan al menos un CH.	65,5	71,80	ns	0,06	-0,12	---	12,4	10,3	---

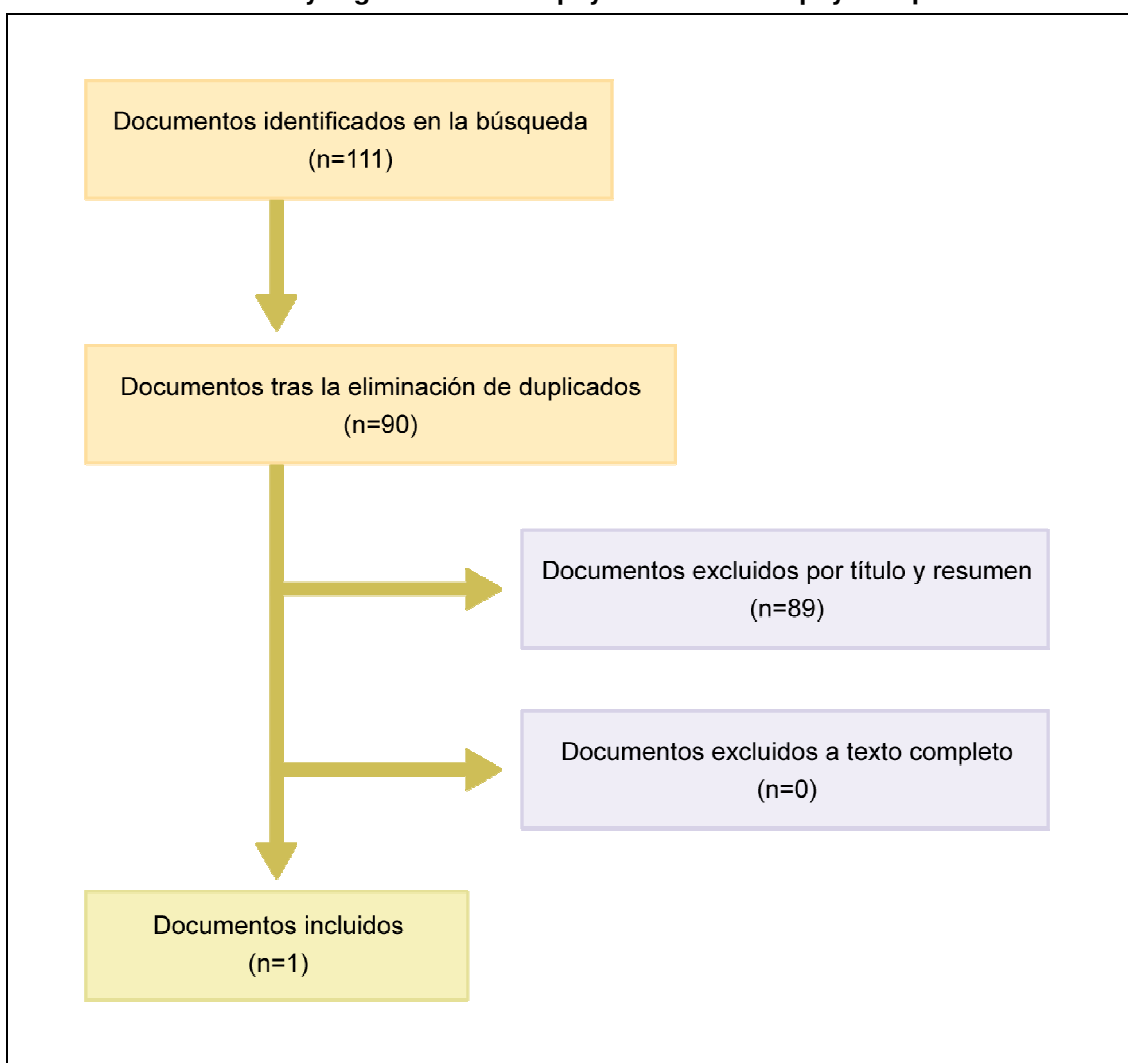
Las variables descritas en la evaluación de la eficacia son exclusivamente las de interés para los objetivos de esta revisión sistemática.
Q2S: Cada 2 semanas. Q4S: Cada 4 semanas.

5.A. Resultados de la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β

En la búsqueda bibliográfica de ECAs que evalúen la eficacia y seguridad del tratamiento con **eritropoyetina α vs. eritropoyetina β** en pacientes adultos con anemia asociada a IRC se localizaron 111 documentos en las diferentes bases de datos (28 en MEDLINE, 32 en EMBASE, 20 en el CRD, 12 en Central y 19 en el IME). En la Figura 5 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión sistemática. Se obtuvo el texto completo de un documento, el cual cumplió finalmente los criterios de inclusión.

Los motivos de exclusión de los estudios se indican en el Anexo II.

Figura 5. Diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática de eficacia y seguridad de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β



5.B. Descripción del ECA de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β incluido en la revisión sistemática

Se incluyó un ECA que comparó la eficacia de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β , en el tratamiento de la anemia asociada a insuficiencia renal en pacientes sometidos a hemodiálisis (133).

El estudio se consideró de calidad baja. La concordancia de los evaluadores en la evaluación de la calidad fue del 100%. Los autores no especificaron si hubo pérdidas a lo largo del estudio. Tampoco se especificó si los pacientes y el personal del estudio fueron ciegos al tratamiento. No obstante, las variables evaluadas en el estudio fueron de carácter objetivo. En cuanto al tipo de análisis, los autores no indicaron si se llevó a cabo por ITT o pP.

El número total de pacientes randomizados fue de 60. No se detalló el cálculo del tamaño muestral.

El estudio incluyó pacientes adultos en hemodiálisis, con una duración de al menos 3 meses en el momento de inclusión.

La Hb basal media de los pacientes osciló entre 10,2 y 10,7 g/dL.

El tiempo de seguimiento fue de 6 meses.

Los pacientes estaban en tratamiento con eritropoyetina β subcutánea, en el momento de inclusión en el estudio. Posteriormente fueron aleatorizados a recibir eritropoyetina α intravenosa, eritropoyetina β intravenosa o eritropoyetina β subcutánea, en proporción 1:1:1. Las características del estudio incluido se resumen en las Tablas 11 y 12.

Tabla 11. Características del estudio de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β								
Autor	Año	Calidad	N	Na	Análisis	Aleatorización	Diálisis	Población
Ostrvica (133)	2010	baja	60	NE	NE	1:1:1	HD	Adultos
Calidad según CASPe: detallado en el Anexo III. N = Tamaño muestral (n° de pacientes randomizados). Na = Tamaño muestral utilizado en el análisis de eficacia. Análisis: ITT (intención de tratar); ITTm (ITT modificada); pP (<i>per protocol</i>). Diálisis: Hemodiálisis (HD); Diálisis peritoneal (DP). NE= no especificado.								

Tabla 12. Seguimiento y tratamiento experimental y control del estudio de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β			
Seguimiento (semanas)	Tratamiento grupo experimental	Tratamiento grupo control, subgrupo A	Tratamiento grupo control, subgrupo B
26	eritropoyetina α iv	eritropoyetina β iv	eritropoyetina β sc
iv: intravenosa; sc: subcutánea. En todos los casos, la eritropoyetina fue administrada 3 veces por semana, tras la hemodiálisis.			

5.C. Resultados de eficacia y seguridad del estudio de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β

En pacientes en HD, pretratados con eritropoyetina β sc, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que consiguieron el objetivo terapéutico (Hb objetivo > 11 g/dL), tras el tratamiento con eritropoyetina α intravenosa, ni tras el tratamiento con eritropoyetina β subcutánea. Se observó una reducción de la proporción de pacientes (60%) que consiguen una Hb > 11 g/dL en los pacientes que, tras el pretratamiento con eritropoyetina β sc, recibieron la eritropoyetina β por vía iv ($p < 0,001$) (Tabla 13). No obstante, actualmente se considera que el objetivo terapéutico oscila entre 10 -12 g/dL (134).

En pacientes en HD, pretratados con eritropoyetina β sc no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el nivel medio de Hb, tras el tratamiento con eritropoyetina α iv vs. eritropoyetina β iv vs. eritropoyetina β sc.

En este ECA no se analizó la aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento. No obstante, según la información contenida en ficha técnica, eritropoyetina α y eritropoyetina β presentan, por lo general, un perfil de seguridad similar (135;136).

Tabla 13. Resultados de eficacia del estudio de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β						
Variables analizadas						
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Variables principales: % respuesta al tratamiento, Hb media (g/dl). ▪ Variables secundarias: eritrocitos, leucocitos, hematocrito, plaquetas, hierro, ferritina, capacidad de fijación de hierro total, capacidad de fijación de hierro no saturado, proteína C reactiva. 						
Principales resultados						
Diferencia en el % de respuesta*, respecto al momento basal						
	EPO α iv	p	EPO β iv	p	EPO β sc	p
A los 3 meses	---	---	---	---	---	---
A los 6 meses	-35%	ns	-60%	< 0,001	-25%	ns
Hb media (g/dL)						
	EPO α iv	EPO β iv	EPO β sc	p		
Basal	10,63	10,85	10,72	ns		
A los 3 meses	10,32	10,59	10,54	ns		
A los 6 meses	10,30	9,94	11,14	ns		
* Niveles de Hb objetivo: > 11 g/dL.						
ns: diferencias no significativas						

6.A. Descripción del ECA de eritropoyetina α , eritropoyetina β , darbepoetina y CERA

En la búsqueda bibliográfica de CERA vs. darbepoetina se identificó un ECA en el que se realizaba una comparación directa entre los cuatro AEEs (eritropoyetina α vs. eritropoyetina β , darbepoetina y CERA), en pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis (101).

En relación a la calidad, el ECA se consideró de calidad media-alta. No se especificó si los pacientes, los clínicos y el personal del estudio fueron ciegos al tratamiento, pero las variables analizadas fueron de carácter objetivo. La concordancia de los evaluadores en la evaluación de la calidad del estudio fue del 100%. El análisis de los resultados de eficacia fue por ITT. No hubo pérdidas. Se ha de señalar el reducido tamaño muestral del ECA y su diseño unicéntrico. El número total de pacientes aleatorizados en el estudio fue de 30. No se describió cómo se realizó el cálculo del tamaño muestral.

El ECA tuvo un diseño cruzado. Cada uno de los pacientes fue aleatorizado a recibir un de los cuatro AEEs y cuando completaron un periodo de tres meses de tratamiento, fueron de nuevo aleatorizados a un nuevo AEE. Y así sucesivamente hasta que todos los pacientes completaron tres meses de tratamiento con cada uno de los cuatro AEEs. Tras la aleatorización inicial, el periodo de seguimiento total fue de 12 meses.

La dosis de cada uno de los AEEs administrados fue ajustada con el objeto de mantener unos niveles de Hb entre 11 y 12,5 g/dl.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron adultos que, recibieron hemodiálisis durante una media de 24 meses. Se trataba de pacientes que no habían recibido ninguna transfusión de CH en los 12 meses previos a la inclusión en el estudio.

Tabla 14. Características del ECA de EPO alfa vs. EPO beta vs. darbepoetina vs. CERA								
Autor	Año	Calidad	N	Na	Análisis	Aleatorización	Diálisis	Población
Ziakka (101)	2011	media-alta	30	30	ITT	1:1:1:1 (diseño cruzado)	HD	Adultos
VARIABLES ANALIZADAS								
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Media de los niveles de Hb. ▪ % de determinaciones de Hb <11 g/dl, entre 11 y 12,5 g/dl, y >12.5 g/dl. Dichas variables fueron evaluadas por paciente, y para cada uno de los AEEs.								
Calidad según CASPe: detallado en el Anexo III. N = Tamaño muestral (nº de pacientes randomizados). Na = Tamaño muestral utilizado en el análisis de eficacia. Análisis: ITT (intención de tratar); ITTm (ITT modificada); pP (<i>per protocol</i>). Diálisis: Hemodiálisis (HD); Diálisis peritoneal (DP). NOTA: Las variables descritas en la evaluación de la eficacia son exclusivamente las variables de interés para los objetivos de esta revisión sistemática.								

6.B. Resultados del estudio de comparación directa de eritropoyetina α , eritropoyetina β , darbepoetina y CERA

Con respecto a la media de los niveles de Hb, para un mismo paciente, se observaron escasas diferencias entre los distintos AEEs. Sí se observaron diferencias significativas entre los distintos pacientes y los distintos AEEs ($p < 0,0001$) (en el estudio los resultados se detallaron para cada paciente y por cada AEEs).

La distribución de los niveles de Hb (valores agregados de todos los pacientes) no difirió de forma significativa entre los cuatro AEEs, con la excepción de la diferencia entre darbepoetina y eritropoyetina α (media de Hb en g/dL: $11,57 \pm 1,01$ vs. $11,3 \pm 0,97$; respectivamente; $p = 0,04$).

El porcentaje de pacientes con niveles de Hb dentro del rango objetivo (11 a 12,5 g/dl) fue similar para todos los AEEs.

El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de Hb > 12,5 g/dl fue significativamente superior en aquellos pacientes a los que se les administró darbepoetina o CERA (20% en ambos casos), que a los pacientes que se les administró eritropoyetina α o eritropoyetina β (11% en ambos casos) ($p < 0,007$). Sin embargo, la media de los niveles de Hb, en estos pacientes, fue similar entre las diferentes alternativas evaluadas (13,2 \pm 0,53 g/dL para darbepoetina, 13,3 \pm 0,41 g/dL para CERA, 12,9 \pm 0,26 g/dL para eritropoyetina α y 12,9 \pm 0,34 g/dL para eritropoyetina β).

En este estudio no se evaluaron aspectos relacionados con la seguridad del tratamiento con los diferentes AEEs.

El hecho de que no existieran diferencias, en cuanto a los niveles de Hb de cada paciente en el tratamiento con los diferentes AEEs, pero que sí existieran diferencias interindividuales, refuerza la hipótesis de que, la variabilidad en los niveles de Hb se debe más a factores endógenos del paciente que a las diferencias farmacológicas entre los AEEs.

Aunque la distribución de los niveles de Hb fue significativamente diferente para darbepoetina y para eritropoyetina α , la magnitud de esta diferencia fue muy escasa. Además, en ambos casos la media de los niveles de Hb se encontraba dentro del rango deseado (11 a 12,5 g/dl).

El tratamiento se consideró eficaz cuando se alcanzaron niveles de Hb dentro del rango objetivo. Según esto, la eficacia de la administración de los diferentes AEEs (eritropoyetina α vs. eritropoyetina β , darbepoetina y CERA) fue similar en todos los pacientes evaluados.

El hecho de que un mayor porcentaje de pacientes con darbepoetina y CERA presentaron niveles de Hb por superiores a 12,5 g/dL podría estar relacionado con la mayor vida media de estos fármacos.

Conclusiones

- En pacientes adultos y pediátricos con anemia asociada a IRC, no se observan diferencias significativas entre el tratamiento con darbepoetina y rHuEPO en la eficacia en términos de pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo, transfusiones de CH y cambio en los niveles de Hb, ni en la seguridad.
- En pacientes adultos con anemia asociada a IRC, no se observan diferencias significativas entre el tratamiento con CERA y rHuEPO en la eficacia en términos de pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo, transfusiones de CH y cambio en los niveles de Hb, ni en la seguridad.
- En pacientes adultos con anemia asociada a IRC, no se observan diferencias significativas entre el tratamiento con CERA y darbepoetina en la eficacia en términos de pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo, transfusiones de CH y cambio en los niveles de Hb, ni en la seguridad.
- En pacientes adultos con anemia asociada a IRC, no se observan diferencias significativas entre eritropoyetina α y eritropoyetina β en la eficacia en términos de pacientes que logran alcanzar los niveles de Hb objetivo y niveles de Hb, ni en la seguridad.

En resumen, eritropoyetina α , eritropoyetina β , darbepoetina y CERA presentan una eficacia y seguridad similares, en el tratamiento de la anemia asociada a IRC.

Actualización

Con el objetivo de determinar si existe nueva evidencia que pueda modificar las conclusiones del informe, se ha llevado a cabo una reproducción de la estrategia de búsqueda bibliográfica, estableciendo como límite una fecha publicación comprendida entre 2011 y la actualidad (noviembre de 2012).

Únicamente se han localizado dos estudios que cumplan los criterios de inclusión establecidos:

- El estudio de **Ziakka et al.** (25), ya identificado en la búsqueda bibliográfica previa (noviembre de 2011).
- El estudio **CORDATUS** (30), que evalúa la eficacia y seguridad de CERA vs. darbepoetina en pacientes con insuficiencia renal crónica que no están siendo dializados. Al analizar los resultados de este estudio, no se observan diferencias significativas entre los tratamientos para ninguna de las variables de eficacia consideradas en el informe (necesidad de transfusiones de CH, cambio en los niveles de Hb, pacientes que alcanzan los niveles de Hb objetivo). Tampoco se observan diferencias significativas en cuanto a la seguridad de los tratamientos.

En definitiva, ninguno de los estudios identificados en la actualización de la búsqueda bibliográfica modifica las conclusiones obtenidas en el informe.

En el anexo IV pueden consultarse los diagramas de flujo relativos al proceso de selección de documentos, así como los motivos de exclusión de los mismos.

Referencias

- (1) Ficha técnica de Eporatio[®]. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001033/WC500043300.pdf. [citado: 21 nov 2011]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/63MNSxLRv>.
- (2) Ficha técnica Eprex[®]. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60583&formato=pdf&formulario=FICHAS>. [citado 01 sep 2010]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/5sPubKfW8>.
- (3) Ficha técnica de Binocrit[®]. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000725/WC500053680.pdf. [citado 21 nov 2011]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/63MO5CARW>.
- (4) Ficha técnica Neorecormon[®]. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000116/WC500024979.pdf. [citado 01 sep 2010]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/5sPuObDy1>.
- (5) Ficha técnica de Retacrit[®]. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000872/WC500054377.pdf. [citado 21 nov 2011]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/63MORw053>.
- (6) Ficha técnica Aranesp[®]. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000332/WC500026149.pdf. [citado 01 sep 2010]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/5sPt1DBr0>.
- (7) Ficha técnica Mircera[®]. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000739/WC500033672.pdf. [citado 01 sep 2010]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/5sPtNDiNj>.
- (8) European Medicines Agency. Biosimilar Medicines. [Internet]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp&murl=menus/special_topics/special_topics.jsp&mid=WC0b01ac0580281bf0. [citado 30 nov 2011]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/63Zo25thq>.
- (9) Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de ensayos clínicos. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>. [citado 28 oct 2008]. Archivado por WebCite[®] en: <http://www.webcitation.org/5buEb9m6J>.
- (10) Nissenson AR, Swan SK, Lindberg JS, Soroka SD, Beatey R, Wang C, *et al*. Randomized, controlled trial of darbepoetin alfa for the treatment of anemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(1):110-8.
- (11) Locatelli F, Olivares J, Walker R, Wilkie M, Jenkins B, Dewey C, *et al*. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 2001;60(2):741-7.

- (12) Warady BA, Arar MY, Lerner G, Nakanishi AM, Stehman-Breen C. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(8):1144-52.
- (13) Tolman C, Richardson D, Bartlett C, Will E, Tolman C, Richardson D, *et al.* Structured conversion from thrice weekly to weekly erythropoietic regimens using a computerized decision-support system: a randomized clinical study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1463-70.
- (14) Vanrenterghem Y, Barany P, Mann JFE, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, *et al.* Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(6):2167-75.
- (15) Chen HH, Tarng DC, Lee KF, Wu CY, Chen YC, Chen HH, *et al.* Epoetin alfa and darbepoetin alfa: effects on ventricular hypertrophy in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2008;21(4):543-9.
- (16) Li WY, Chu TS, Huang JW, Wu MS, Wu KD, Li WY, *et al.* Randomized study of darbepoetin alfa and recombinant human erythropoietin for treatment of renal anemia in chronic renal failure patients receiving peritoneal dialysis. *J Formos Med Assoc.* 2008;107(11):843-50.
- (17) Klinger M, Arias M, Vargemezis V, Besarab A, Sulowicz W, Gerntholtz T, *et al.* Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(6):989-1000.
- (18) Levin NW, Fishbane S, Canedo FV, Zeig S, Nassar GM, Moran JE, *et al.* Intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta for haemoglobin control in patients with chronic kidney disease who are on dialysis: a randomised non-inferiority trial (MAXIMA). *Lancet.* 2007;370:1415-21.
- (19) Sulowicz W, Locatelli F, Ryckelynck JP, Balla J, Csiky B, Harris K, *et al.* Once-monthly subcutaneous C.E.R.A. maintains stable hemoglobin control in patients with chronic kidney disease on dialysis and converted directly from epoetin one to three times weekly. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(4):637-46.
- (20) Spinowitz B, Coyne DW, Lok CE, Fraticelli M, Azer M, Dalal S, *et al.* C.E.R.A. maintains stable control of hemoglobin in patients with chronic kidney disease on dialysis when administered once every two weeks. *Am J Nephrol.* 2008;28(2):280-9.
- (21) Carrera F, Lok CE, de FA, Locatelli F, Mann JF, Canaud B, *et al.* Maintenance treatment of renal anaemia in haemodialysis patients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta versus darbepoetin alfa administered monthly: a randomized comparative trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(12):4009-17.
- (22) Macdougall IC, Walker R, Provenzano R, de AF, Locay HR, Nader PC, *et al.* C.E.R.A. corrects anemia in patients with chronic kidney disease not on dialysis: results of a randomized clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):337-47.
- (23) Kessler M, Martinez-Castelao A, Siamopoulos KC, Villa G, Spinowitz B, Dougherty FC, *et al.* C.E.R.A. once every 4 weeks in patients with chronic kidney disease not on dialysis: The ARCTOS extension study. *Hemodial.* 2010;14(2):233-9.
- (24) Canaud B, Mingardi G, Braun J, Aljama P, Kerr PG, Locatelli F, *et al.* Intravenous C.E.R.A. maintains stable haemoglobin levels in patients on dialysis previously treated with darbepoetin alfa: results from STRIATA, a randomized phase III study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(11):3654-61.

- (25) Ziakka S, Zagorianakos A, Koutsovasili A, Kaperonis N, Poulidakos D, Sgantzios A, *et al.* Efficacy of hemopoietic-stimulating factors in patients undergoing chronic hemodialysis. *Ren Fail.* 2011;33(10):923-8.
- (26) Ostrvica E, Mesic E, Ostrvica D, Delic J, ic-Custendil S, Hukic F. Effectiveness of treating the renal anemia in chronic hemodialyzed patients by epoietin alpha and beta. *Med Arh.* 2010;64(1):4-6.
- (27) Molina M, García MA, Navarro MJ, De Gracia MC, Ortuño T. Estudio comparativo sobre el tratamiento de la anemia renal en el paciente en hemodiálisis: cambio de vía de administración de epoetina alfa frente a conversión a darbepoetina. *Nefrología.* 2004;24(6):564-71.
- (28) Locatelli F, Villa G, Messa P, Filippini A, Cannella G, De FG, *et al.* Efficacy and safety of once-weekly intravenous epoetin alfa in maintaining hemoglobin levels in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2008;21(3):412-20.
- (29) Hirakata H, Tsubakihara Y, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, *et al.* Maintaining high hemoglobin levels improved the left ventricular mass index and quality of life scores in pre-dialysis Japanese chronic kidney disease patients. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14(1):28-35.
- (30) Roger SD, Locatelli F, Woitas RP, Laville M, Tobe SW, Provenzano R, *et al.* C.E.R.A. once every 4 weeks corrects anaemia and maintains haemoglobin in patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(12):3980-6.

Anexos

Anexo I. Estrategias de búsqueda

1. Estrategias de búsqueda de revisiones sistemáticas y metanálisis de AEEs

MEDLINE

1. exp Renal Insufficiency/ and exp Anemia/
2. ((renal or kidney) and (anemia or anaem*)).ti,ab.
3. 1 or 2
4. exp Erythropoietin/
5. ("glycol epoetin" or epoetin* or erythropoietin* or darbepoetin* or Eprex* or Epopen* or Neorecormon* or Aranesp* or Dynepo* or Mircera* or Binocrit* or Abseamed* or "Epoetina alfa Hexal" or Retacrit*).af.
6. 4 or 5
7. 3 and 6
8. (Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psyclit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or "science citation index".ab. or scopus.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or "reference list".ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or "relevant journals".ab. or (manual adj1 search*).ab. or "selection criteria".ab. or "study selection".ab. or "data extraction".ab. or "data sources".ab. or (search adj1 strateg*).ab.) not (Comment/ or Letter/ or Editorial/ or (animals/ not (animals/ and humans/)))
9. 7 and 8

EMBASE

- #1. 'kidney failure'/exp/mj AND 'anemia'/exp/mj
- #2. renal:ti OR kidney:ti AND (anemia:ti OR anaem*:ti)
- #3. #1 OR #2
- #4. 'erythropoietin'/de OR 'novel erythropoiesis stimulating protein'/de OR 'recombinant erythropoietin'/de
- #5. 'glycol epoetin':ab,ti OR epoetin*:ab,ti OR erythropoietin*:ab,ti OR darbepoetin*:ab,ti OR eprex*:ab,ti OR epopen*:ab,ti OR neorecormon*:ab,ti OR aranesp*:ab,ti OR dynepo*:ab,ti OR mircera*:ab,ti OR binocrit*:ab,ti OR abseamed*:ab,ti OR 'epoetina alfa hexal':ab,ti OR retacrit*:ab,ti
- #6. #4 OR #5
- #7. #3 AND #6

- #8. 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'meta' NEAR/2 'analysis' OR metaanalys* OR 'systematic' NEAR/2 'review' OR 'systematic' NEAR/2 'overview' OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists' OR bibliography OR 'hand search' OR 'hand-searches' OR 'manual search' OR 'relevant journals' OR 'data extraction':ab OR 'selection criteria':ab OR 'study selection':ab OR 'data synthesis':ab NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
- #9. #7 AND #8 AND [embase]/lim

2. Estrategias de búsqueda de ECAs de darbepoetina vs. rHuEPO

MEDLINE

1. exp Renal Insufficiency/ and exp Anemia/
2. ((renal or kidney) and (anemia or anaem*)).ti,ab.
3. 1 or 2
4. (Darbepoetin* or Aranesp* or NESP or "new erythropoiesis stimulating protein").ti,ab.
5. (Eprex* or Epogen* or Epoetin* or Binocrit* or Abseamed* or "recombinant human erythropoietin" or rHuEPO* or (recombinant and erythrope*)).ti,ab.
6. 3 and 4 and 5
7. (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ti,ab. or Trial*.ti.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/))
8. 6 and 7

EMBASE

- #1. renal:ab,ti OR kidney:ab,ti AND (anemia:ab,ti OR anaem*:ab,ti)
- #2. 'kidney failure'/exp AND 'anemia'/exp
- #3. #1 OR #2
- #4. darbepoetin*:tn,rn,ab,ti OR aranesp*:tn,rn,ab,ti OR nesp:tn,rn,ab,ti OR 'new erythropoiesis stimulating protein':tn,rn,ab,ti
- #5. eprex*:tn,rn,ab,ti OR epogen*:tn,rn,ab,ti OR epoetin*:tn,rn,ab,ti OR binocrit*:tn,rn,ab,ti OR abseamed*:tn,rn,ab,ti OR 'recombinant human erythropoietin':tn,rn,ab,ti OR rhuepo*:tn,rn,ab,ti OR (recombinant:tn,rn,ab,ti AND erythrope*:tn,rn,ab,ti)
- #6. #3 AND #4 AND #5
- #7. 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR random*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti OR trial:de,it,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:itOR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
- #8. #6 AND #7 AND [embase]/lim

CRD Databases (DARE, HTA, NHS EED)

- #1. (renal OR kidney) AND (anemia OR anaem*)
- #2. Darbepoetin* OR Aranesp* OR NESP OR "new erythropoiesis stimulating protein"

#3. Eprex* OR Epogen* OR Epoetin* OR Binocrit* OR Abseamed* OR "recombinant human erythropoietin" OR rHuEPO* OR (recombinant AND erythropeie*)

#4. #1 AND #2 AND #3

Cochrane Library y Central (Cochrane)

((renal or kidney) and (anemia or anaem*)) in Title, Abstract or Keywords and (Darbepoetin* or Aranesp* or NESP or "new erythropoiesis stimulating protein") in Title, Abstract or Keywords and (Eprex* or Epogen* or Epoetin* or Binocrit* or Abseamed*). in Title, Abstract or Keywords.

3. Estrategias de búsqueda de ECAS de CERA vs. rHuEPO

MEDLINE

1. exp Renal Insufficiency/ and exp Anemia/
2. ((renal or kidney) and (anemia or anaem*)).ti,ab.
3. 1 OR 2
4. (Eprex* or Epogen* or Epoetin* or Binocrit* or Abseamed* or "recombinant human erythropoietin" or rHuEPO* or (recombinant and erythropeie*)).ti,ab.
5. ("continuous erythropoietin receptor activator" or CERA or Mircera* or "methoxy polyethylene glycol epoetin beta" or "Polyethylene Glycol Epoetin Beta").ti,ab.
6. 3 and 4 and 5
7. (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ti,ab. or Trial*.ti.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/))
8. 6 and 7

EMBASE

- #1. 'kidney failure'/exp AND 'anemia'/exp
- #2. renal OR kidney AND (anemia OR anaem*)
- #3. #1 OR #2
- #4. eprex*:ab,ti OR epogen*:ab,ti OR epoetin*:ab,ti OR binocrit*:ab,ti OR abseamed*:ab,ti OR 'recombinant human erythropoietin':ab,ti OR rhuepo*:ab,ti OR (recombinant:ab,ti AND erythropeie*:ab,ti)
- #5. 'continuous erythropoietin receptor activator':ab,ti OR cera:ab,ti OR c.e.r.a. OR mircera*:ab,ti OR 'methoxy polyethylene glycol epoetin beta':ab,ti OR 'polyethylene glycol epoetin beta':ab,ti
- #6. #3 AND #4 AND #5
- #7. ('randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR Placebo/de OR Random*:ab,ti,it,de OR placebo:ab,ti,it,de OR blind:ab,ti,it,de OR trial:ti,ti,de) NOT (Letter:it or editorial:it or note:it or (animal/de not (human/de and animal/de)))
- #8. #6 AND #7 AND [embase]/lim

CRD Databases (DARE, HTA, NHS EED)

- #1. "continuous erythropoietin receptor activator" OR CERA OR Mircera* OR "methoxy polyethylene glycol epoetin beta" OR "Polyethylene Glycol Epoetin Beta"
- #2. Eprex* OR Epogen* OR Epoetin* OR Binocrit* OR Abseamed* OR "recombinant human erythropoietin" OR rHuEPO* OR (recombinant AND erythrope*)
- #3. #1 AND #2

Central (Cochrane)

"continuous erythropoietin receptor activator" or CERA or Mircera* or "methoxy polyethylene glycol epoetin beta" or "Polyethylene Glycol Epoetin Beta" in Record Title and Eprex* or Epogen* or Epoetin* or Binocrit* or Abseamed* or "recombinant human erythropoietin" or rHuEPO* or (recombinant and erythrope*) in Record Title.

4. Estrategias de búsqueda de ECAs de CERA vs. darbepoetina**MEDLINE**

1. exp Renal Insufficiency/ and exp Anemia/
2. ((renal or kidney) and (anemia or anaem*)).ti,ab.
3. 1 or 2
4. (Darbepoetin* or Aranesp* or NESP or "new erythropoiesis stimulating protein").af.
5. ("continuous erythropoietin receptor activator" or CERA or Mircera* or "methoxy polyethylene glycol epoetin beta" or "Polyethylene Glycol Epoetin Beta").af.
6. 3 and 4 and 5

EMBASE

- #1. 'kidney failure'/exp AND 'anemia'/exp
- #2. renal:ab,ti OR kidney:ab,ti AND (anemia:ab,ti OR anaem*:ab,ti)
- #3. #1 AND #2
- #4. darbepoetin*:tn,rn,ab,ti OR aranesp*:tn,rn,ab,ti OR nesp:tn,rn,ab,ti OR 'new erythropoiesis stimulating protein':tn,rn,ab,ti
- #5. 'continuous erythropoietin receptor activator':tn,rn,ab,ti OR cera:tn,rn,ab,ti OR c.e.r.a.:tn,rn,ab,ti OR mircera*:tn,rn,ab,ti OR 'methoxy polyethylene glycol epoetin beta':tn,rn,ab,ti OR 'polyethylene glycol epoetin beta':tn,rn,ab,ti
- #6. #3 AND #4 AND #5 AND [embase]/lim

CRD Databases (DARE, HTA, NHS EED)

- #1. "continuous OR erythropoietin OR receptor OR activator" OR CERA OR C.E.R.A. OR Mircera* OR "methoxy OR polyethylene glycol OR epoetin OR beta" OR "Polyethylene OR Glycol OR Epoetin OR Beta"
- #2. Darbepoetin* OR Aranesp* OR NESP OR "new erythropoiesis stimulating protein"
- #3. #1 AND #2

Cochrane Library y Central (Cochrane)

"continuous erythropoietin receptor activator" or CERA or C.E.R.A. or Mircera* or "methoxy polyethylene glycol epoetin beta" or "Polyethylene Glycol Epoetin Beta" in Record Title and Darbepoetin* or Aranesp* or NESP or "new erythropoiesis stimulating protein" in Record Title.

5. Estrategias de búsqueda de ECAs de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β

MEDLINE

- #1. exp Renal Insufficiency/ and exp Anemia/
- #2. ((renal or kidney) and (anemia or anaem*)).ti,ab.
- #3. 1 or 2
- #4. Epoetin Alfa/ or (((epoetin* or erythropoietin*) and (alpha or alfa)) or Abseamed* or Epopen* or Epogen* or Eprex* or Procrit*).ti,ab.
- #5. (((epoetin* or erythropoietin*) and beta) or Neo-recormon* or Neorecormon* or Recormon* or Marogen* or Epoch*).ti,ab.
- #6. and/3-5
- #7. (Randomized Controlled Trial.pt. or Randomized Controlled Trials as topic.sh. or Controlled Clinical Trial.pt. or Randomi?ed.ti,ab. or Placebo.ab. or Clinical Trials as Topic.sh. or Randomly.ti,ab. or Trial*.ti.) not (Animals/ not (Animals/ and Humans/))
- #8. 6 and 7

EMBASE

- #1. 'kidney failure'/exp AND 'anemia'/exp
- #2. renal:ab,ti OR kidney:ab,ti AND (anemia:ab,ti OR anaem*:ab,ti)
- #3. #1 OR #2
- #4. epoetin*:ab,ti OR erythropoietin*:ab,ti AND (alpha:ab,ti OR alfa:ab,ti) OR abseamed*:ab,ti OR epopen*:ab,ti OR epogen*:ab,ti OR eprex*:ab,ti OR procrit*:ab,ti
- #5. epoetin*:ab,ti OR erythropoietin*:ab,ti AND beta:ab,ti OR 'neo recormon':ab,ti OR neorecormon*:ab,ti OR recormon*:ab,ti OR marogen*:ab,ti OR epoch*:ab,ti
- #6. #3 AND #4 AND #5
- #7. 'randomized controlled trial'/de OR 'randomization'/de OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossoverprocedure'/de OR 'placebo'/de OR random*:de,it,ab,ti OR placebo:de,it,ab,ti OR blind:de,it,ab,ti OR trial:de,it,ti NOT (letter:it OR editorial:it OR note:it OR ('animal'/de NOT ('human'/de AND 'animal'/de)))
- #8. #6 AND #7 AND [embase]/lim

CRD Databases (DARE, HTA, NHS EED)

- #1. (((epoetin* OR erythropoietin*) AND beta) OR Neo-recormon* OR Neorecormon* OR Recormon* OR Marogen* OR Epoch*)
- #2. (((epoetin* OR erythropoietin*) AND (alpha OR alfa)) OR Abseamed* OR Epopen* OR Epogen* OR Eprex* OR Procrit*)
- #3. #1 and #2

Cochrane Library y Central (Cochrane)

"((epoetin* or erythropoietin*) and (alpha or alfa)) or Abseamed* or Epopen* or Epogen* or Eprex* or Procrit* in Title, Abstract or Keywords and ((epoetin* or erythropoietin*) and beta) or Neo-recormon* or Neorecormon* or Recormon* or Marogen* or Epoch* in Title, Abstract or Keywords and ((renal or kidney) and (anemia or anaem*)) in Title, Abstract or Keywords.

Anexo II. Motivos de exclusión de los estudios

1. Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias

Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE + CRD + COCHRANE
Otros diseños	4
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	145
No coincide con el objetivo de la revisión sistemática	26
Variables de resultado	1
TOTAL	176

2.A. Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de darbepoetina vs. rHuEPO

Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE + CRD + IME
Otros diseños	48
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	75
No coincide con el objetivo de la revisión sistemática	52
Variables de resultado	7
TOTAL	182

2.B. Artículos excluidos tras la lectura del texto completo de la búsqueda de darbepoetina vs. rHuEPO

Estudio	Motivos de exclusión
Molina <i>et al.</i> 2.004 (137)	No coinciden con el objetivo de la revisión sistemática
Locatelli <i>et al.</i> 2.008 (138)	
Hirakata <i>et al.</i> 2.010 (139)	

3. Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de CERA vs. rHuEPO

Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE + CRD + CENTRAL (COCHRANE)
Otros diseños	20
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	16
No coincide con el objetivo de la revisión sistemática	9
Variables de resultado	2
TOTAL	47

4. Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de CERA vs. darbepoetina

Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE + CRD + CENTRAL (COCHRANE)
Otros diseños	24
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	29
No coincide con el objetivo de la revisión sistemática	25
Variables de resultado	1
TOTAL	79

5. Artículos excluidos por título y resumen de la búsqueda de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β

Motivos de exclusión	MEDLINE + EMBASE + CRD + CENTRAL (COCHRANE) + IME
Otros diseños	40
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	32
No coincide con el objetivo de la revisión sistemática	14
Variables de resultado	2
Idioma	1
TOTAL	89

Anexo III: Calidad de los estudios

1. Calidad de los ECAs incluidos en la evaluación de eficacia y seguridad de darbepoetina vs. rHuEPO

	Nissenon (11)	Locatelli (140)	Warady (141)	Vanrenterghem (15)	Li (142)	Chen (143)	Tolman (144)
¿Son válidos los resultados del ensayo?							
Preguntas de eliminación							
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NS	NS	NS
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.	NO	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO
Preguntas de detalle							
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	SÍ	NO	NO	NO	NO	NO	NO
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	Ns
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

2. Calidad de los ECAs incluidos en la evaluación de eficacia y seguridad de CERA vs. rHuEPO

	AMICUS (145)	MAXIMA (146)	PROTOS (147)	RUBRA (63)
¿Son válidos los resultados del ensayo?				
Preguntas de eliminación				
1.-¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.	NS	SÍ	SÍ	NS
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.	SÍ	NO	NO	NO
Preguntas de detalle				
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?.	NO	NO	NO	NO
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

3. Calidad de los ECAs incluidos en la evaluación de eficacia y seguridad de CERA vs. darbepoetina.

	PATRONUS (148)	ARCTOS (149)	ARCTOS Extensión (150)	STRIATA (151)
¿Son válidos los resultados del ensayo?				
Preguntas de eliminación				
1.-¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.	SÍ	SÍ	NS	SÍ
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.	SÍ	SÍ	SÍ	NO
Preguntas de detalle				
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?.	NO	NO	NO	NO
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

4. Calidad del ECA de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β

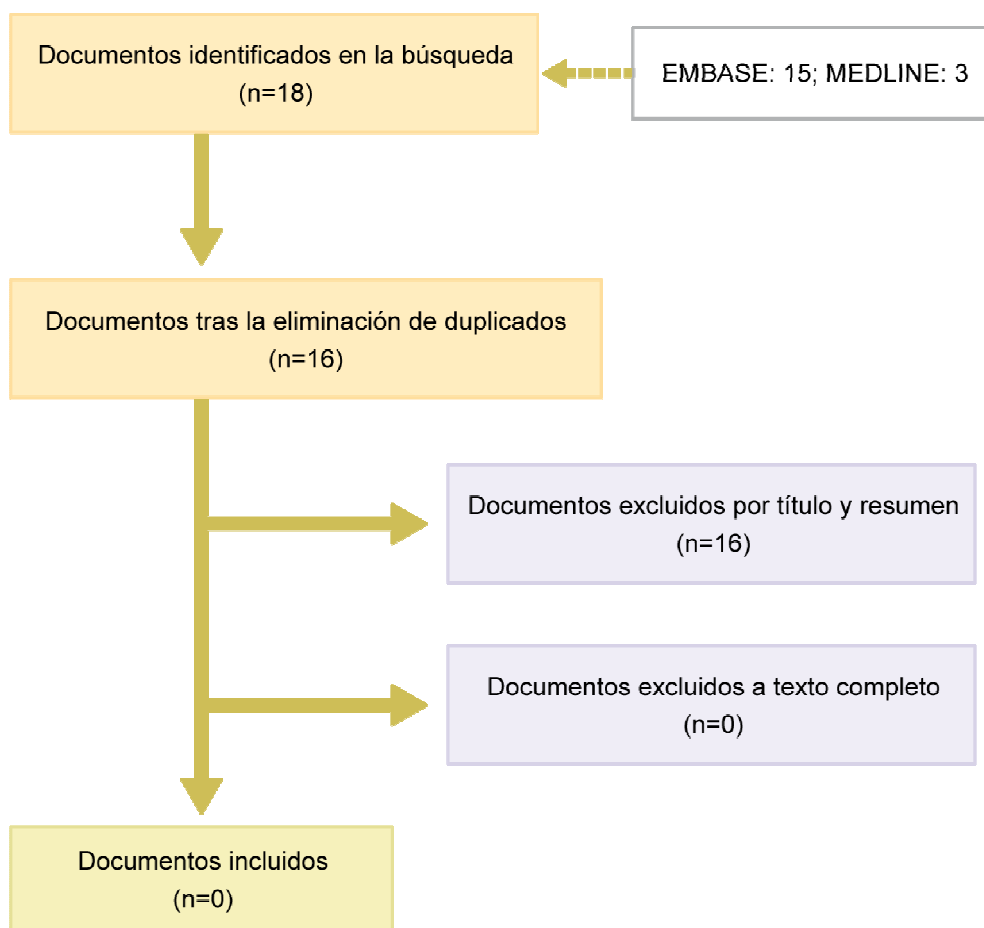
	Ostrvica (133)
¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas de eliminación	
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SÍ
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SÍ
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	NS
Preguntas de detalle	
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?	NS
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	NS
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SÍ

5. Calidad del ECA de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β vs. darbepoetina vs. CERA.

	Ziakka (101)
¿Son válidos los resultados del ensayo?	
Preguntas de eliminación	
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.	SÍ
2.- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.	SÍ
3.- ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SÍ
Preguntas de detalle	
4.- ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?.	NO SÉ
5.- ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.	SÍ
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.	SÍ

Anexo IV. Resultados de la actualización de la búsqueda bibliográfica (noviembre 2012)

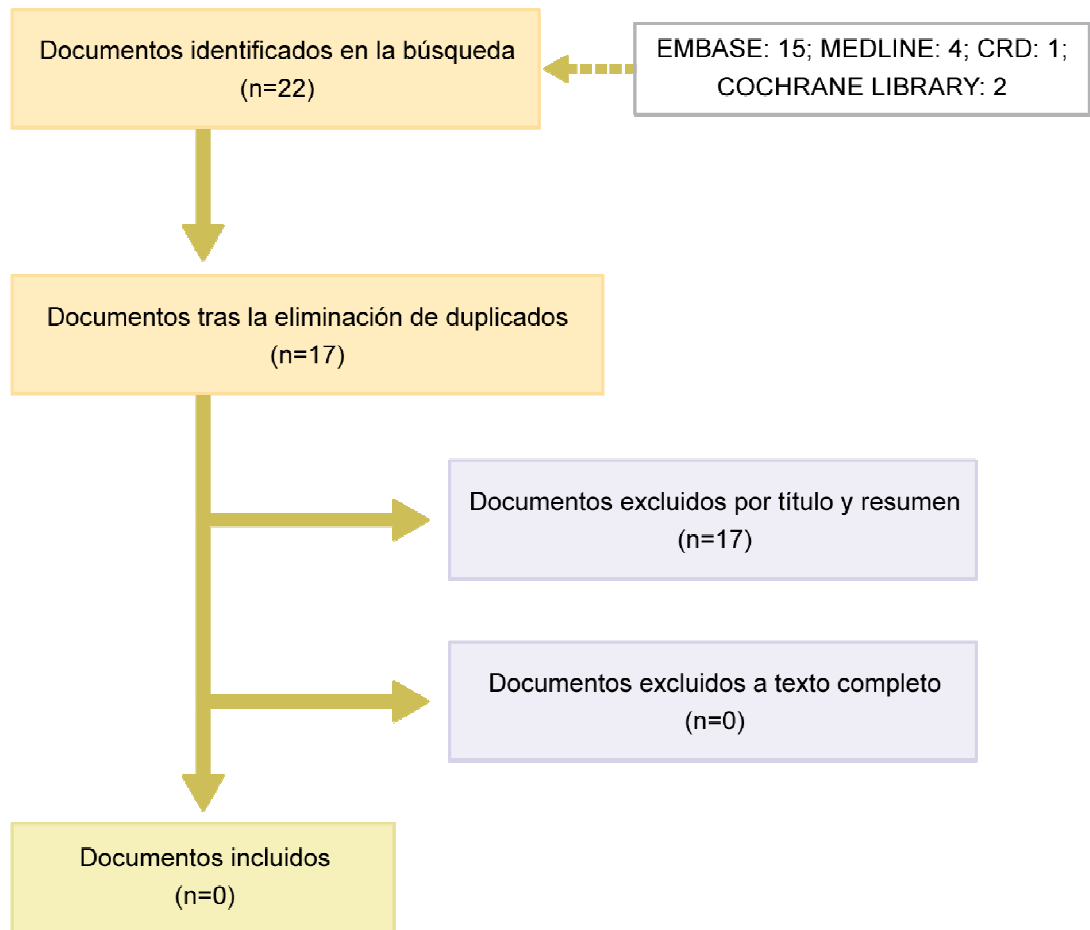
1. Resultados de la actualización de la búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas, metanálisis e informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias



Referencias excluidas por título y resumen

Motivos de exclusión	
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	11
No coincide con el objetivo de la revisión sistemática	5
TOTAL	16

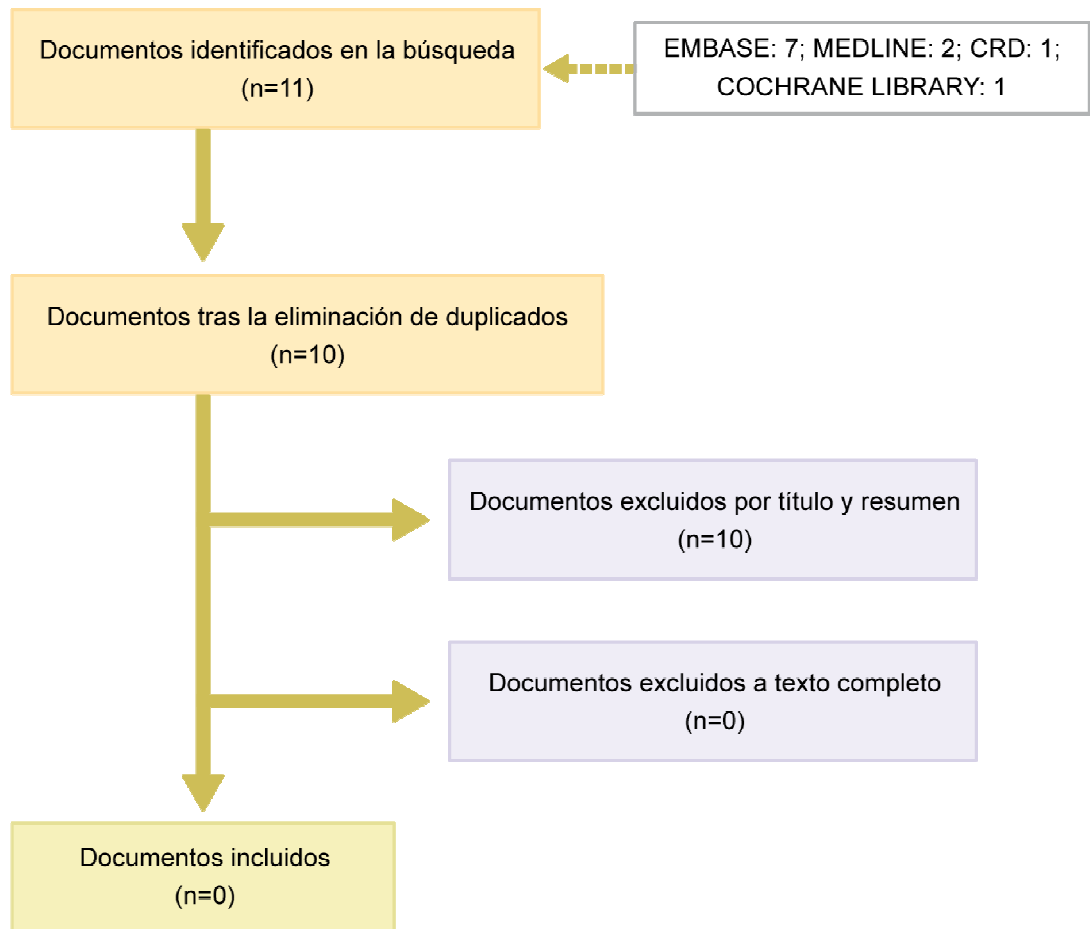
2. Resultados de la actualización de la búsqueda bibliográfica de ECAs de darbepoetina vs. rHuEPO



Referencias excluidas por título y resumen

Motivos de exclusión	
Otros diseños	2
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	12
No coincide con el objetivo de la revisión sistemática	3
TOTAL	17

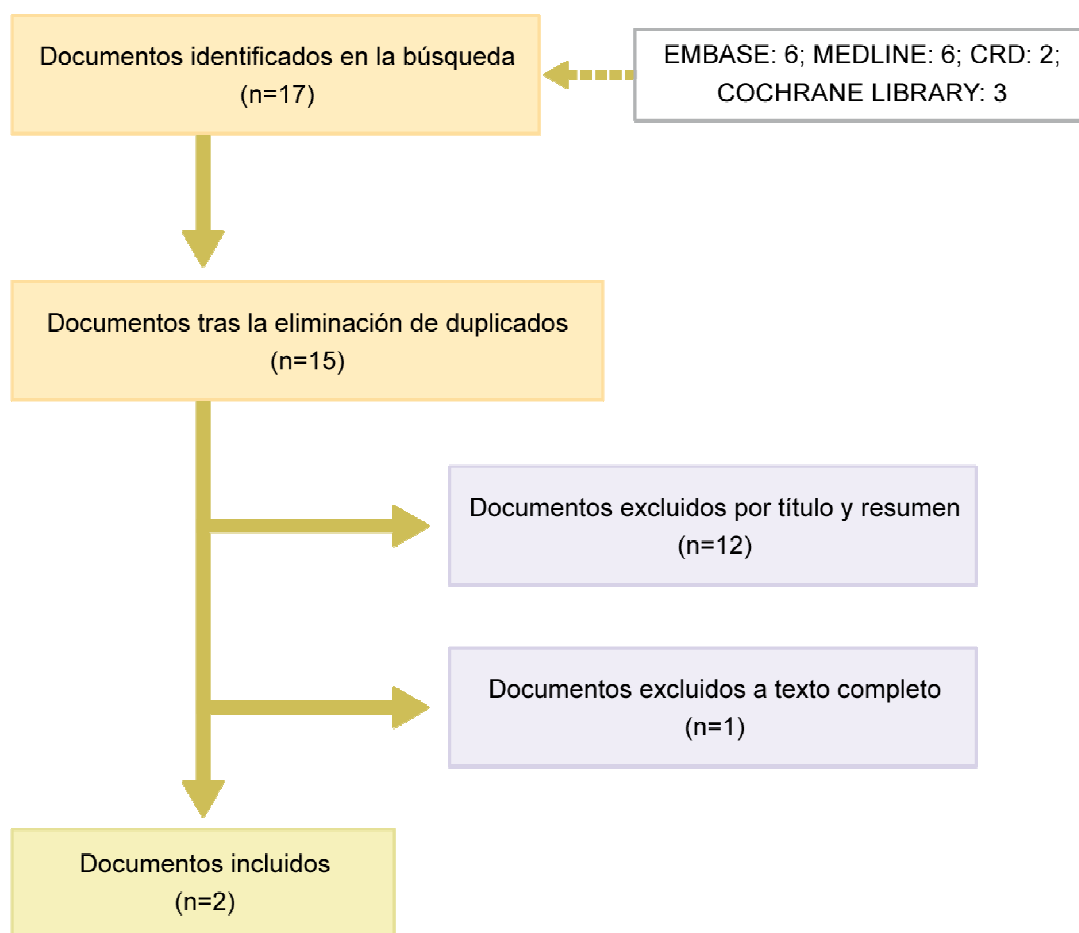
3. Resultados de la actualización de la búsqueda bibliográfica de ECAs de CERA vs. rHuEPO



Referencias excluidas por título y resumen

Motivos de exclusión	
Otros diseños	6
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	3
No coincide con el objetivo de la revisión sistemática	1
TOTAL	10

4. Resultados de la actualización de la búsqueda bibliográfica de ECAs de CERA vs. darbepoetina



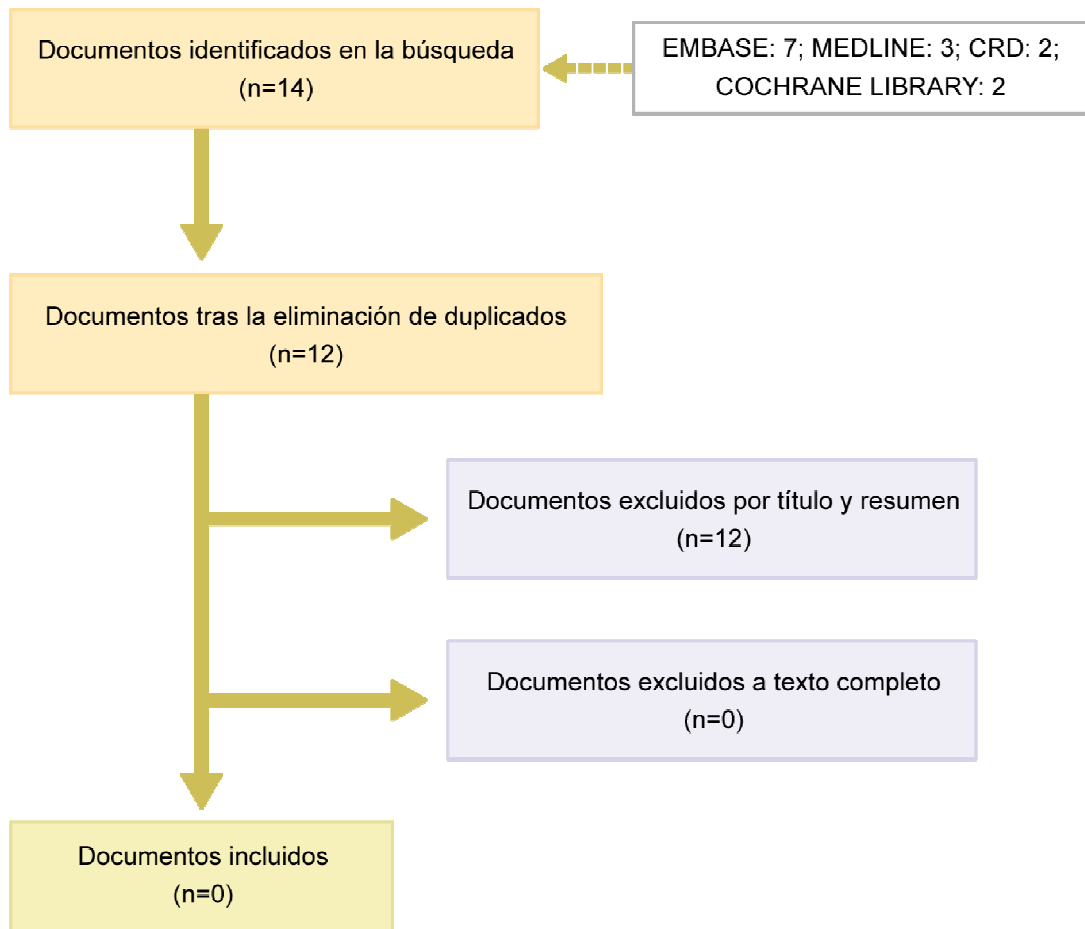
Referencias excluidas por título y resumen

Motivos de exclusión	
Otros diseños	5
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	6
No coincide con el objetivo de la revisión sistemática	1
TOTAL	12

Referencias excluidas tras lectura a texto completo

Motivos de exclusión	
No coincide con el objetivo de la revisión sistemática	1
TOTAL	1

5. Resultados de la actualización de la búsqueda bibliográfica de ECAs de eritropoyetina α vs. eritropoyetina β



Referencias excluidas por título y resumen

Motivos de exclusión	
No relacionado con el tema o con la indicación evaluada en la revisión sistemática	12
TOTAL	12

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla. España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309 / Fax +34 955 006 327

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

