

Índice

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada	2
2. Descripción de la enfermedad.....	3
3. Tratamiento de referencia de la patología	4
4. Evaluación de la eficacia y seguridad	6
5. Puntos clave.....	11
6. Referencias	12
7. Anexos	13

Los informes “síntesis de evidencia: medicamentos” proporcionan una revisión rápida de la evidencia sobre determinados fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país. También, sobre fármacos comercializados con anterioridad para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Se enfocan principalmente a medicamentos de ámbito hospitalario y tienen como objetivo, servir como herramienta de ayuda a profesionales y grupos implicados en la evaluación y posicionamiento terapéutico de estos fármacos.

1. Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

En Octubre de 2014, idelalisib (Zydelig®) recibió la autorización de la European Medicine Agency (EMA) para el tratamiento en monoterapia de pacientes adultos con Linfoma Folicular refractario (LF)¹.

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

Nombre genérico. Nombre comercial. Código ATC	Idelalisib. Zidelig®. Código ATC L01XX47.
Mecanismo de acción	Inhibidor de la fosfoinositol 3 quinasa delta (PI3K δ), que presenta hiperactividad en los linfocitos B malignos y que es esencial para la activación, proliferación y supervivencia de los mismos.
Indicación aprobada (Nombre de la agencia reguladora, fecha autorización)	Tratamiento del Linfoma Folicular refractario a 2 líneas de tratamiento en pacientes adultos. (EMA, 14/10/14) ¹ .
Posología recomendada	150 mg dos veces al día.
Vía de administración	Vía oral.
Presentación	Comprimidos de 100 y 150 mg recubiertos con película.
Titular de la autorización de comercialización	Gilead Sciences.

2. Descripción de la enfermedad

El LF es un tipo de linfoma no Hodking de origen B indolente que se caracteriza por presentar un patrón de remisiones y recaídas continuas cada vez más frecuentes. Generalmente es incurable. Es el segundo tipo de linfoma más frecuente en Europa Occidental representando entre un 22 % y un 40 % de todos los linfomas y con una incidencia en 2009 de 5-7 casos/100.000 habitantes/año².

Alrededor del 80 % de los pacientes se diagnostican en estadio III-IV, y la supervivencia global a los 5 años está en torno al 75 %². El *Follicular Lymphoma-specific International Prognostic Index* (FLIPI) y su posterior revisión FLIPI 2 son herramientas utilizadas para predecir el pronóstico de los pacientes afectados de LF y que tienen en cuenta una serie de factores como el diámetro de los nódulos linfáticos, la edad, marcadores séricos (Lactato deshidrogenasa y B2-microglobulina) fase de la enfermedad y presencia de anemia³.

3. Tratamiento de referencia de la patología

Las opciones terapéuticas en pacientes con LF refractario a 2 líneas de tratamiento dependerán de los fármacos a los que el paciente sea refractario, la primera opción de tratamiento suele ser emplear regímenes que contengan agentes alquilantes o análogos de las purinas combinados con rituximab²⁻⁵, siempre que no se hayan empleado ya y no presenten resistencia cruzada con los fármacos empleados anteriormente. El encontrar fármacos que no se hayan usado en pacientes refractarios a 2 líneas de tratamiento puede resultar particularmente difícil, por tanto existen además otras alternativas como la radioinmunoterapia²⁻⁵ o lenalidomida en monoterapia o combinada con rituximab⁵. Además en pacientes con buen estado de salud el trasplante autólogo de progenitores hematoyéticos es una buena alternativa y en determinados pacientes jóvenes una opción que puede ser curativa es el trasplante ologénico de progenitores hematopoyéticos²⁻⁶.

Se realizó una búsqueda (6 de octubre de 2014) de guías de práctica clínica de los últimos cinco años en las siguientes bases de datos: *National Guideline Clearinghouse*, *Guidelines International Network (GIN)*, y en las páginas webs de las sociedades científicas correspondientes (sociedades científicas española, británica y americana). Se utilizaron términos libres. A continuación se detalla el tratamiento sistémico de elección para el LF refractario al menos a 2 líneas de tratamiento en las guías identificadas:

- **Guía de práctica clínica para el tratamiento de linfoma folicular. (Guía salud). (2011)²:** no se recomienda ninguna quimioterapia específica, solo evitar el esquema utilizado anteriormente. En los pacientes que recayeron a rituximab en los 6 meses previos no se recomienda su uso. En pacientes con más de 70 años se recomienda evitar el uso de análogos de las purinas. El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos o el trasplante alogénico pueden ser buenas opciones en pacientes capaces de tolerarlos.
- **Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. (2014)³:** no se recomienda ningún régimen de quimioterapia específico aunque sí se indica que en caso de recaída precoz no se deben utilizar los mismos fármacos y a ser posible un esquema sin resistencia cruzada [p ej: CHOP (ciclofosfamida, adriamicina, vincristina y prednisona) y bendamustina] con el esquema anterior, por lo que las opciones de tratamiento se reducen considerablemente al ser estos pacientes refractarios a 2 líneas de tratamiento. También se aconseja asociar rituximab al régimen quimioterápico elegido siempre que el paciente no sea refractario, rituximab en monoterapia para pacientes sintomáticos pero con baja carga tumoral puede ser una buena opción. La radioinmunoterapia aparece también como una opción válida y el trasplante de células hematopoyéticas en pacientes seleccionados.
- **Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. British Committee for Standards in Haematology. (2012)⁴:** la elección de la quimioterapia de rescate debe ser individualizada en función de la quimioterapia a la que el paciente sea refractario o sea capaz de tolerar, siendo activos agentes alquilantes y análogos de las purinas, además se debe asociar siempre rituximab si el paciente no lo ha utilizado o ha obtenido respuesta previa. La radioinmunoterapia y el trasplante de progenitores hematopoyéticos son otras opciones.

- **NCCN v.4. (2014)⁵**: los pacientes podrían ser tratados con múltiples regímenes quimioterápicos combinados con rituximab, rituximab en monoterapia, lenalidomida en monoterapia o combinada con rituximab o radioinmunoterapia. Probablemente en un paciente refractario a dos líneas de tratamiento las opciones se redujeran mucho. El trasplante de progenitores hematopoyéticos en pacientes seleccionados es otra opción.

4. Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología

Se realizó una búsqueda (6 de octubre de 2014) en las siguientes bases de datos para los documentos publicados en los últimos cinco años: *The Cochrane Library*, las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* y *MEDLINE* (a través de *Pubmed*). Se utilizaron términos libres.

Además, se realizó una búsqueda manual en agencias reguladoras como la EMA (para la localización del EPAR en el caso de que ya estuviera publicado) y la *Food and Drug Administration (FDA)* (en su defecto) y en agencias de evaluación de tecnologías sanitarias como *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* y *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*.

Un único evaluador realizó la selección de los artículos, y dos evaluadores llevaron a cabo la lectura crítica, extracción y análisis de los resultados.

Para la evaluación de la calidad metodológica de los estudios seleccionados se utilizó el cuestionario TREND⁷.

En la siguiente tabla se especifican la población, el medicamento a evaluar, el comparador/es óptimos, las variables de resultado y los diseños a considerar.

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

Población	Pacientes adultos con Linfoma Folicular (LF) refractario a dos líneas de tratamiento
Intervención	Idelalisib en monoterapia
Comparador (es) más apropiado (s)	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia combinada con rituximab*. • Rituximab en monoterapia. • Ibritumomab marcado con Ytrio 90 (radioinmunoterapia). • Lenalidomida en monoterapia o combinada con rituximab. • Trasplante de progenitores hematopoyéticos.
Resultados de eficacia	<ul style="list-style-type: none"> • Supervivencia global • Calidad de vida • Supervivencia libre de progresión • Tasa de respuesta global • Tiempo hasta respuesta • Duración de la respuesta • Respuesta tumoral • Respuesta nodular • Cambios en el valor del índice de Karnofsky
Resultados de seguridad	<ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos y eventos adversos graves
Diseño	Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, metanálisis en red, metanálisis tradicional, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos pivotales [ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en fase III y estudios de intervención no aleatorizados (EINA), en el caso de que no existan ECA].

Comentarios:

- **Comparadores:**

Con respecto a la utilización de quimioterapia combinada con rituximab la elección del régimen irá en función de los esquemas a los que el paciente sea refractario, en general se deberían utilizar regímenes de quimioterapia que no se hayan utilizado previamente y que no tengan resistencia cruzada con los mismos.

Resultados de eficacia y seguridad

Se localizaron (fecha de la búsqueda: 6 de octubre de 2014) un total de 5 artículos (1 en *The Cochrane Library*, 0 en *CRD* y 4 en *MEDLINE*).

No se han localizado informes de evaluación de otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas o metaanálisis que evalúen idelalisib en las indicaciones señaladas anteriormente. Por tanto para el análisis de la eficacia y seguridad se exponen a continuación los datos del ECA pivotal de idelalisib⁸ en 3 tablas, la primera con las características del estudio (tabla 3), la segunda con los resultados de eficacia (tabla 4), y la tercera con los resultados de seguridad (tabla 5).

Ensayo clínico Gopal et al.⁸

Tabla 3. Características del ECA pivotal.

Estudio	Idelalisib en pacientes con linfoma indolente recidivante.
Diseño	Fase II, multicéntrico no controlado.
Duración	Reclutamiento de pacientes: abril 2011-octubre 2012. Mediana de seguimiento 9,7 meses.
Hipótesis	El tratamiento produce un aumento en la respuesta global $\geq 39\%$ frente a la hipótesis nula que afirma que es $\leq 20\%$.
Grupo tratamiento	Idelalisib 150 mg/12 h hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de otro evento (evento adverso, muerte, etc).
Grupo control	No aplicable.
Variables evaluadas	Variable principal: Tasa de respuesta global (RG) Variables secundarias: Supervivencia Global (SG) Supervivencia Libre de Progresión (SLP) Tiempo hasta la respuesta Duración de la respuesta Eventos adversos
Descripción del análisis	El estudio testó la hipótesis nula de tasa de RG $\leq 20\%$ frente a la hipótesis alternativa que era alcanzar una tasa de RG de $\geq 39\%$. Empleando un diseño secuencial de Simon un tamaño muestral de 100 sujetos aportaba una potencia de más del 90 % y un valor alfa de 0,05. Para el análisis de las variables secundarias (SLP, duración de la respuesta) se utilizó el método de Kaplan-Meier. Análisis por intención de tratar (ITT). 125 pacientes.
Criterios de Inclusión	≥ 18 años, índice de Karnofsky ≥ 60 o ECOG ≤ 2 , linfoma no Hodgking tipo B indolente de los subtipos histológico: LF, linfoma linfocítico de células pequeñas (LLCP), linfoma de zona marginal (LZM), linfoma

	linfoplásmico con o sin macroglobulinemia de Waldenström (LLP/MW), enfermedad medible radiológicamente, haber recibido al menos dos líneas de tratamiento y ser refractario a rituximab y un agente alquilante, ausencia de afectación del sistema nervioso central, no historia previa de disfunción hepática, no infecciones activas y un recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1 \times 10^9/L$ y de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$.
Criterios de Exclusión	Transformación histológica a linfoma difuso de células grandes B y comorbilidad importante.
Características basales (grupo tratamiento vs grupo control)	Edad, mediana (años) (rango): 64 (33-87) Sexo masculino, n (%): 80 (64%) Subtipo de linfoma no Hodgking indolente, n (%): LF: 72 (58) LLCP: 28 (22) LZM: 15 (12) LLP/MW: 10 (8) Nº de regímenes previos, mediana (rango): 4 (2-12) Estadío de la enfermedad III-VI, n (%): 111 (89 %)
Tratamiento	125 pacientes recibieron la medicación de estudio durante una mediana de 6,6 meses y una media de $8,1 \pm 5,7$. El 86 % de los pacientes recibieron la medicación durante más de 2 meses y el 54 % durante más de 6 meses. En el momento del último análisis el 32 % de los pacientes aún estaban recibiendo la medicación de estudio.

Tabla 4. Resultados de eficacia del ECA pivotal.

Variable	Pacientes con LF (n:72)	Total de pacientes (n:125)
	Valor variable	Valor variable
Respuesta global*, % (IC 95%)	54,2 (42-66)	57 (48-66)
	OR (IC95%): 0,54 (0,42-0,66; $p < 0,001$)	OR (IC95%): 0,57 (0,48-0,66; $p < 0,001$)
Respuesta completa, n (%)	ND	7 (6)
Respuesta parcial, n (%)	ND	63 (50)
		NOTA: 1 paciente tuvo respuesta menor
SG mediana, meses (rango)	ND	20,3 (0,7-22)
SG estimada al año al año, %	ND	80
Pacientes vivos en la semana 48, % (IC 95%)	88,8 (80,9-96,7)	82
SLP mediana, meses (rango)	8,5 (5,7-13,1)	11 (0,03-16,6)
Respuesta nodular, % (IC 95%)	ND	54,9 (ND-ND)
Tiempo hasta respuesta, meses (rango)	ND	1,9 (1,6-8,3)
Duración de la respuesta, meses (rango)	7,4 (3,8-NA)	12,5 (0,03-14,8)

NA: No alcanzado, ND: No disponible

*Hubo un alto grado de concordancia entre las evaluaciones de la respuesta por parte del comité de revisión independiente y las evaluaciones por los investigadores, con el acuerdo del 85% con respecto a la respuesta global.

Tabla 5. Resultados de seguridad del ECA pivotal.

	Total de pacientes (n:125)	
	Todos los Grados	Grado \geq 3
Eventos adversos, n (%)	103 (82)	68 (54)
- Diarrea	54 (43)	16 (13)
- Náuseas	37 (30)	2 (2)
- Astenia	37 (30)	2 (2)
- Tos	36 (29)	0 (0)
- Pirexia	35 (29)	2 (2)
- Disminución apetito	22 (18)	1 (1)
- Disnea	22 (18)	4 (3)
- Dolor abdominal	20 (16)	3 (2)
- Vómitos	19 (15)	3 (2)
- Infección del tracto respiratorio superior	18 (14)	0 (0)
- Pérdida de peso	17 (14)	0 (0)
- Rash	16 (13)	2 (2)
- Astenia	14 (11)	3 (2)
- Sudores nocturnos	14 (11)	0 (0)
- Neumonía	14 (11)	9 (7)
- Edema periférico	1 (10)	3 (2)
- Cefalea	13 (19)	1 (1)
Alteraciones de valores hematopoyéticos de laboratorio, n (%)		
- Neutropenia	70 (56)	34 (27)
- Anemia	35 (28)	2 (2)
- Trombopenia	32 (26)	8 (6)
Alteraciones de valores químicos de laboratorio, n (%)		
- Incremento de ALT	59 (47)	16 (13)
- Incremento de AST	44 (35)	10 (8)
- Incremento de fosfatasa alcalina	28 (22)	0 (0)
- Incremento de bilirubina	13 (10)	0 (0)
Pacientes que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso	25 (20)	
Muertes	28 (22)	

ALT: Alanina aminotransferasa, AST: Aspartato aminotransferasa.

Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea, fatiga, náuseas, tos y pirexia; y de grado 3 o superior diarrea, neumonía y disnea. En cuanto a las anomalías de laboratorio grado 3 o superior más comunes fueron neutropenia y elevación de los niveles de ALT.

La pirexia fue el evento adverso grave más común seguido de neumonía y diarrea. Se suspendió el tratamiento debido a un evento adverso en 25 pacientes. Se documentaron un total de 28 muertes, de las cuales 11 se dieron mientras el paciente estaba recibiendo la

medicación de estudio o 30 días tras la última dosis. De estas 11, las causas más comunes de defunción fueron neumonía y progresión de la enfermedad (3 casos cada una).

Calidad del ensayo:

En base al cuestionario TREND⁷, el ensayo clínico cumple la mayoría de los criterios establecidos en el mismo (todos excepto algunos aspectos de los criterios 12, 18, 20 y 21). Ver Anexo I.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia

La principal limitación de la evidencia disponible para la indicación en pacientes con LF es la ausencia de estudios comparativos con las alternativas disponibles, aunque en base a las características de los pacientes, refractarios al menos a 2 líneas de tratamiento, es difícil encontrar alternativas terapéuticas, sí que existen opciones y lo ideal sería el diseño de un estudio con un comparador activo o que dicho comparador fuera el mejor criterio médico.

La relevancia de la variable principal de eficacia (tasa de RG) es cuestionable, ya que aunque se incluyera una revisión por un comité independiente, el análisis puede estar sesgado. Además no es una variable potente como SLP o SG.

El número de pacientes tratados en esta indicación es muy limitado, solo 72, y, aunque el fármaco ha sido empleado en otras indicaciones, los datos de seguridad en este tipo de pacientes son escasos.

En pacientes con LF sólo se dan algunos resultados. La mayoría de los resultados secundarios de eficacia no están desagregados y se presentan en el total de pacientes. Con los resultados de seguridad ocurre lo mismo. Siendo la indicación aprobada pacientes con LF, lo ideal sería presentar todos los resultados para este subgrupo concreto de pacientes con objeto de conocer el efecto real del fármaco en la población en la que va a ser empleado el fármaco.

Tabla 6. Aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Descripción de la aplicabilidad de la evidencia
Población	Pacientes adultos con linfoma folicular recidivante. El ensayo incluye una población más amplia aunque finalmente la indicación se centra en pacientes con linfoma folicular.
Intervención	La dosis y la posología empleada (idelalisib 150 mg dos veces al día) es la autorizada y aprobada en ficha técnica.
Comparadores	El ensayo no está controlado. Aunque los pacientes habían sido refractarios al menos a dos líneas de tratamiento y de ahí la dificultad de encontrar alternativas terapéuticas, lo ideal hubiera sido un diseño de ensayo controlado con comparador activo.
Resultados	No se utiliza una variable potente como la SLP o la SG. La variable principal de eficacia es la RG.
Entorno	El entorno geográfico y clínico del estudio pivotal refleja el entorno en el que la intervención será aplicada; con la salvedad de que la población total incluye además de pacientes con linfoma folicular pacientes con otros linfomas indolentes.

5. Puntos clave

Idelalisib en monoterapia ha demostrado actividad en pacientes con LF refractario, sin embargo la calidad de la evidencia que apoya su uso es escasa. El fármaco fue aprobado en este subgrupo por el mayor número de pacientes del mismo incluidos en el ECA pivotal. En dicho estudio no hubo grupo comparador, el número de pacientes tratados fue reducido, la variable principal de eficacia no era potente y la mayoría de las variables secundarias no estaban desagregadas, es decir, se daban para el total de pacientes incluidos pero no para el subgrupo de pacientes con LF. Por tanto serían necesarios datos de eficacia y seguridad más robustos y a medio-largo plazo para establecer de forma más clara el beneficio que puede aportar el fármaco. (Nivel de evidencia 1-).

Se indica tras cada afirmación el nivel de evidencia según la clasificación propuesta por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*⁹ (Anexo II).

6. Referencias

1. European Medicine Agency (EMA). Scientific discussion. Zydelig® (idelalisib) [Internet]. Londres, EMA: jul 2014 [consultado 30.10.2014]. Procedure number: EMEA/CHMP/324336/2014. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003843/WC500175379.pdf
2. Guía de práctica clínica para el tratamiento de linfoma folicular [Internet]. GuíaSalud; 2011 [consultado 03.10.2014]. URL: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_474_Linfoma_folicular.pdf
3. Dreyling M, Ghielmini M, Marcus R, Salles G, Vitolo U. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25:iii76-iii82.
4. McNamara C, Davies J, Dyer M, Hoskin P, Illidge T, Lyttelton M, et al. Guidelines on the investigation and management of follicular lymphoma. *Br J Haematol.* 2012;156:446-67.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's Lymphomas [Internet]. Fort Washington: NCCN; 2014 [consultado 03.10.2014]. NCCN Clinical Guidelines Practice in Oncology (NCCN Guidelines). URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf
6. Kouroukis CT, Rumble RB, Kuruvilla J, Crump M, Herst J, Hamm C. Stem Cell Transplantation in Lymphoma. Toronto (ON): Cancer Care Ontario; 2013. Program in Evidence-based Care (PEBC) Recommendation Report No.: SCT-4.
7. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados. *Med Clin.* 2005;125:38-42.
8. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, Wagner-Johnston ND, Schuster SJ, Jurczak Wj, et al. PI3K δ Inhibition by Idelalisib in Patients with Relapsed Indolent Lymphoma. *N Engl J Med.* 2014;370:1008-18.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). SIGN 50: a guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh: Healthcare Improvement Scotland; c2001-2013. Section 7: Forming guideline recommendations [Internet]. 2011 [consultado 03.10.2014]. URL: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section7.html>

7. Anexos

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

Evaluación del riesgo de sesgo de estudios no aleatorizados: escala TREND⁷

Cuestionario TREND. Puntos esenciales que deben describirse en la publicación estudios de intervención no aleatorizados.		
	N	Descripción
Título y resumen	1	Información sobre el procedimiento de asignación de las intervenciones. Resumen estructurado. Información de la población objetivo y de la estudiada. Antecedentes científicos y justificación del método empleado
Introducción	2	Teorías en las que se basa el diseño de intervenciones sobre el comportamiento
Antecedentes		
Métodos	3	Criterios de selección de participantes, incluidos criterios de inclusión en los diferentes niveles de reclutamiento y el plan de muestreo (ejemplo: ciudades, clínicas, sujetos).
Participantes		Métodos de reclutamiento (ejemplo: derivación, selección propia), incluido el método de muestreo si se utilizó un plan sistemático de muestreo. Lugares e instalaciones en que se efectuó el registro de datos.
Intervenciones	4	Detalles de las intervenciones propuestas para cada alternativa en estudio, y cómo y cuándo se las administró, incluyendo específicamente: elemento/sustancia; ¿qué fue lo que se administró? Método de administración: ¿cómo se administró el elemento o la sustancia? Unidad de administración: ¿cómo agrupó a los sujetos durante el proceso de administración? ¿quién administró la intervención?
		Instalaciones en las que se administró la intervención Cantidad y duración de la exposición: ¿cuántas sesiones o episodios o acontecimientos se propuso? ¿Cuánto tiempo se propuso que duraran? Cronología: ¿cuánto tiempo se consideró necesario para administrar la intervención a cada unidad? Medidas propuestas para mejorar el cumplimiento o la adhesión al estudio (ejemplo: incentivos)
Objetivos	5	Objetivos específicos e hipótesis
Variables	6	Variables principales y secundarias que miden la respuesta, claramente definidas. Métodos utilizados para registrar los datos y todos los métodos utilizados para mejorar la calidad de las determinaciones. Información sobre el empleo de instrumentos validados, tales como pruebas psicométricas o biométricas
Tamaño muestral	7	Forma de determinar el tamaño muestral y, cuando resulte adecuado, descripción de los análisis intermedios y de las reglas de parada del estudio
Método de asignación	8	Unidad de asignación (si la unidad que se asigna a cada alternativa en comparación es un individuo, grupo o comunidad). Procedimiento usado para asignar las unidades, incluida la información sobre cualquier criterio de exclusión. Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria
Enmascaramiento	9	Especificación de si los participantes, los que administraron la intervención y los que valoraron los resultados desconocían o no la asignación de los participantes a las alternativas estudiadas. En caso afirmativo, información acerca de cómo se cumplió el anonimato y las medidas utilizadas para verificarlo.
Unidad de análisis	10	Descripción de la unidad más pequeña analizada para valorar los efectos de la intervención. Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para

		controlar esta diferencia
Métodos estadísticos	11	Métodos estadísticos empleados para analizar las variables principales, incluidas las técnicas más sofisticadas de análisis de datos. Métodos estadísticos utilizados para análisis adicionales, como análisis de subgrupos y análisis ajustados. Métodos para gestionar los valores faltantes y, si se incluyen, determinar sus valores. Programas estadísticos utilizados.
Resultados		Flujo de participantes en las diferentes etapas del estudio: reclutamiento, asignación, inclusión y exposición a la intervención, seguimiento y análisis (se recomienda utilizar un diagrama)
Flujo de Participantes	12	Reclutamiento: número de participantes cribados; elegibles; no elegibles; que rechazaron la inclusión, e incluidos en el estudio Asignación: número de participantes asignados de acuerdo con las condiciones del estudio Inclusión y exposición a la intervención: número de participantes asignados a cada alternativa del estudio y número de participantes que recibieron estas alternativas Seguimiento: número de participantes en cada alternativa del estudio; número de los que completaron y no completaron el seguimiento (ejemplo: pérdidas de seguimiento) Análisis: número de participantes incluidos y excluidos del análisis principal, para cada alternativa estudiada Descripción de las desviaciones del protocolo, junto con los respectivos motivos
Reclutamiento	13	Fechas correspondientes a los períodos de reclutamiento y de seguimiento
Datos basales	14	Datos demográficos basales y características clínicas de los participantes según cada alternativa del estudio. Comparación de los datos basales de las pérdidas de seguimiento y de los participantes que completaron el estudio, en conjunto y según las alternativas estudiadas. Comparaciones entre los datos basales de la población estudiada y de la población diana
Datos basales, equivalencia	15	Información sobre la equivalencia basal de los grupos estudiados y métodos estadísticos utilizados para controlar las diferencias basales
Análisis cuantitativo	16	Número de participantes (denominador) incluidos en el análisis de cada alternativa del estudio especialmente cuando los denominadores cambian en diferentes resultados; exposición de los resultados en cifras absolutas cuando sea posible Indicación de si la estrategia del análisis se basa en la «intención de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo
Resultados y tendencias	17	Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto (effect size) y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación Inclusión de los resultados no modificados o negativos Inclusión de los resultados obtenidos en la comprobación de los mecanismos causales que se supone que explican el efecto de la intervención, en caso de que existan
Análisis secundarios	18	Resumen de otros análisis efectuados, incluidos análisis de subgrupos o análisis restringidos indicando si estaban previstos y si son de carácter exploratorio
Acontecimientos adversos	19	Resumen de todos los acontecimientos adversos importantes o de los efectos no esperados en cada alternativa del estudio (medidas adoptadas, estimación del tamaño del efecto e intervalos de confianza)
Discusión		Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes potenciales de sesgos, imprecisión de las determinaciones, análisis repetitivos y otras limitaciones o debilidades del estudio
Interpretación	20	Discusión de los resultados, considerando los mecanismos mediante los que actúa la intervención (vías causativas), o los mecanismos o explicaciones alternativas, problemas para ponerlos en práctica y para implementarlos Discusión de la investigación: programática, o implicaciones prácticas

Extrapolación	21	Extrapolación (validez externa) de los resultados del ensayo, considerando: población estudiada, características de la intervención, duración del seguimiento, incentivos, proporción de cumplimiento, lugares e instalaciones específicas que han participado en el estudio, y otros aspectos relacionados con este contexto
Evidencias en conjunto	22	Interpretación general de los resultados en el marco de la información aportada y de las teorías aceptadas en general.

Anexo II. Niveles de evidencia científica del SIGN⁹.

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