

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

Documento Metodológico

Autores

Ruth Ubago Pérez. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).*

María Auxiliadora Castillo Muñoz. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

Mercedes Galván Banqueri. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

María Dolores Vega Coca. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

Raúl García Estepa. *Doctor en Farmacia. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

Eva Rocío Alfaro Lara. *Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

Teresa Molina López. *Directora de la AETSA.*

Coordinación:

Carmen Beltrán Calvo. *Jefa del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA.*

Dirección:

Teresa Molina López. *Directora de la AETSA.*

Fecha de actualización: febrero de 2016

Ubago Pérez, Ruth

Guía para la elaboración de informes de Síntesis de evidencia: medicamentos. Documento Metodológico. Ruth Ubago Pérez, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Mercedes Galván Banqueri, María Dolores Vega Coca, Raúl García Estepa, Eva Rocío Alfaro Lara, Carmen Beltrán Calvo, Teresa Molina López. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2016.

48 p; 24 cm. (Serie: Síntesis de evidencia: medicamentos)

ISBN 978-84-15600-90-9

1. Guía Metodológica 2. Síntesis de la evidencia I. Castillo Muñoz, María Auxiliadora II. Galván Banqueri, Mercedes III. Vega Coca, María Dolores IV. García Estepa, Raúl V. Alfaro Lara, Eva Rocío VI. Beltrán Calvo, Carmen VII. Molina López, Teresa IX. 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 s/n. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN 978-84-15600-90-9

Contribución de los autores

TML y CBC han intervenido en la planificación, metodología, desarrollo, coordinación y supervisión del proyecto.

RUP, MACM, MGB, MDVC, RGE y ERAL han intervenido en el planteamiento y ejecución de la búsqueda bibliográfica, la revisión de la literatura identificada y en la selección de los aspectos metodológicos aplicables a la realización de informes de síntesis, así como en la redacción del documento.

Todos los autores han revisado y aprobado el documento final.

Índice

1. Listado de abreviaturas.....	5
2. Resumen ejecutivo	6
3. Introducción.....	7
4. Objetivos	8
5. Metodología de elaboración de la guía.....	9
6. Informes de Síntesis de Evidencia: medicamentos	11
7. Referencias	24
8. Anexos	27

1. Listado de abreviaturas

- AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AETSA: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*
CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*
FDA: *Food and Drug Administration*
ECA: Ensayo clínico aleatorizado
EINA: Estudio de intervención no aleatorizado
EMA: *European Medicines Agency*
EPAR: *European Public Assessment Report*
ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias
EUnetHTA: *European network for Health Technology Assessment*
HR: *Hazard Ratio*
GIN: *Guidelines International Network*
GPC: Guía de Práctica Clínica
HTA: *Health Technology Assessment*
IC: Intervalo de Confianza
NGC: *National Guideline Clearinghouse*
NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*
NIHR: *National Institute for Health Research*
NNH: Número necesario de pacientes a tratar para evitar un efecto adverso
NNT: Número necesario de pacientes a tratar
OR: *Odds ratio*
PICO (D): *Population, Intervention, Comparator, Outcomes, Study Design*
POP: *Planned and Ongoing Projects*
RAR: Reducción absoluta del riesgo
RR: Riesgo relativo
SSPA: Sistema Sanitario Público de Andalucía

2. Resumen ejecutivo

Este documento constituye la guía para la elaboración de informes “Síntesis de evidencia: medicamentos” que realiza la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

Este tipo de informes proporcionan una revisión rápida de la evidencia científica disponible sobre fármacos que han recibido recientemente la autorización de comercialización en nuestro país o sobre fármacos para los que se aprueban nuevas indicaciones de uso. Son una herramienta de ayuda a la toma de decisiones sobre el uso de estos fármacos. Esta herramienta es especialmente utilizada en la actividad evaluadora de la AETSA derivada de la participación del Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA) en el Grupo del Posicionamiento Terapéutico de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Para la elaboración de la guía se ha tenido en cuenta el conocimiento generado en los grupos de trabajo de la *European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA)*, recogido en el documento *The Health Technology Assessment (HTA) Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments* y en las nueve guías metodológicas de *EUnetHTA*. También se han considerado en la elaboración la herramienta elaborada por *EUnetHTA HTA Adaptation toolkit & Glossary* y el documento metodológico *How to best formulate research recommendations for primary research arising from HTA reports*. Adicionalmente, se han tenido en cuenta otros documentos metodológicos análogos publicados por Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Las secciones en las que se divide este tipo de informe son las siguientes: Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada, Descripción de la enfermedad, Tratamiento de referencia de la patología, Evaluación de la eficacia y seguridad y Puntos clave. Por lo tanto, este contenido está en relación con las preguntas de investigación establecidas para cada uno de los dominios de *The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments*.

3. Introducción

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

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

Usuarios diana

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

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

4. Objetivos

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

5. Metodología de elaboración de la guía

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

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

También se han considerado la herramienta elaborada por EUnetHTA *HTA Adaptation toolkit & Glossary*¹¹ y el documento metodológico *How to best formulate research recommendations for primary research arising from HTA reports*¹².

El *HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments*¹ es un documento modelo que permite estructurar la información relevante de evaluación de tecnologías sanitarias facilitando el uso local y la adaptación de la información o ayudando a la producción de informes. El modelo consta de cuatro dominios de evaluación: “descripción y características técnicas de la tecnología”, “problema de salud y uso actual de la tecnología”, “efectividad” y “seguridad”.

Adicionalmente, se han tenido en cuenta otros documentos metodológicos análogos publicados por Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS). Así pues se han revisado y valorado los documentos metodológicos de evaluación *Rapid Response Service* de la

*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*¹³, *Horizon Scanning in Oncology reports* de *Ludwig Boltzmann Institute of Health Technology Assessment*¹⁴, *A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies* de *EuroScan International Network*¹⁵, y los documentos de evaluación del *National Institute for Health Research (NIHR) Horizon Scanning Centre*¹⁶, *Cochrane response rapid review*¹⁷ y *Evidence summaries: new medicines* del *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*¹⁸.

A continuación, se describen las distintas secciones de las que constarán los informes de síntesis de evidencia y su contenido. Este contenido está en relación con las preguntas de investigación establecidas para cada uno de los dominios del *HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments*. En el Anexo I se detallan las preguntas de investigación genéricas definidas para cada uno de los dominios.

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

6. Informes de Síntesis de Evidencia: medicamentos

Estructura y contenidos

Las secciones en las que se dividirá este tipo de informes son las siguientes:

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

Las tres primeras, tienen por objetivo definir los tres primeros componentes de la pregunta de investigación o pregunta: *Population, Intervention, Comparator, Outcomes* y *Study Design* (PICOD).

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

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

Título de informe

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

(Fármaco) en (patología)
Eficacia y seguridad

Medicamento/ Descripción/ Indicación autorizada

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

Se responderá así, de un modo sintético a determinadas preguntas de investigación contempladas en los dominios “problema de salud y uso actual de la tecnología” y “descripción y características técnicas de la tecnología” propuestas por *EUnetHTA* en el *HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments*¹ (Anexo I).

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

Tabla 1. Características del medicamento evaluado.

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

Descripción de la enfermedad

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

Se responderá, por tanto, de un modo sintético a determinadas preguntas de investigación contempladas en el dominio “problema de salud y uso actual de la tecnología” del *HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments*¹ (Anexo I).

Tratamiento de referencia de la patología

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

Si no existe una elevada concordancia entre las recomendaciones establecidas por las distintas guías, y éstas, además, no son coincidentes con la práctica establecida en el SSPA, se realizará una descripción de la práctica habitual en el ámbito del SSPA. En este caso, también se consultarán las revisiones sistemáticas y los ECA originales publicados.

Se responderá, por tanto, de un modo sintético a determinadas preguntas de investigación contempladas en el dominio “problema de salud y uso actual de la tecnología” del *HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments*¹ (Anexo I).

Evaluación de la eficacia y seguridad

Metodología:

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

Tabla 2. Pregunta de investigación mediante la utilización del modelo PICO (D) (*P*opulation, *I*ntervention, *C*omparator, *O*utcomes y *S*tudy *D*esign).

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

Para la selección de los comparadores y variables de resultado a considerar se seguirán las recomendaciones establecidas en las guías metodológicas de *EUnetHTA*^{2,4-8}. Se podrá incluir una breve justificación en base a los criterios establecidos en los Anexos II y III:

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

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

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

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

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

Para evaluar la posible adaptación de un informe se empleará la herramienta elaborada por *EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary*¹¹ que permite valorar la relevancia, fiabilidad y transferibilidad de los resultados (Anexo V).

Búsqueda bibliográfica:

Para identificar la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad, se realizará una búsqueda manual en las páginas web de agencias reguladoras como la EMA (para localización del EPAR, en el caso que ya estuviera publicado) y la FDA.

También se realizará una búsqueda manual en los sitios web de las agencias y organismos nacionales e internacionales de ETS como la Agencia Catalana de Información de la Salud, Evaluación y Calidad (AQuAS), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *French National Authority for Health* (HAS), *Ludwig Boltzmann Institut* (LBI), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *National Centre for Pharmacoeconomics* (NCPE), *National Health Care Institute* (ZIN), *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU), *Norwegian Knowledge Center for the Health Services* (NOKC), *European Network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ). También se explorarán los buscadores de la Red Internacional de Agencias de ETS (*International Network of Agencies for HTA*, INAHTA). Se revisarán los documentos publicados en el último año.

Posteriormente, si no se ha localizado ningún informe para su adopción, se realizará una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), *International Information Network on New and Emerging Health Technologies*

(*EuroScan International Network*) y MEDLINE (a través de Pubmed). Se revisarán los documentos publicados en los últimos dos años.

Igualmente se realizará una búsqueda en los registros de estudios en desarrollo en las bases de datos de EudraCT, *EU Clinical Trials Register* (disponible en: <http://clinicaltrialsregister.eu/>) y del *U.S. National Institutes of Health* (disponible en: <http://clinicaltrial.gov/>).

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

Evaluación de la calidad:

Para la evaluación del riesgo de sesgo de los ECA incluidos se utilizará la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁹. En el caso de las revisiones sistemáticas, su calidad metodológica será evaluada mediante el listado de comprobación AMSTAR²⁰. El uso de ambas herramientas se recomienda en la guía metodológica de *EUnetHTA* para la evaluación de la validez interna⁹. Para la valoración crítica de los EINA se utilizará la lista de comprobación TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*) versión 1.0.²¹, que establece los puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estos estudios. Las herramientas anteriormente citadas se detallan en el Anexo VI.

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

Resultados de eficacia y seguridad:

En el caso de que no se hayan localizado informes de ETS, o éstos no sean adecuados para nuestra evaluación:

- Se expondrán en tablas las principales características de los metanálisis/revisiones sistemáticas/ECA/EINA incluidos.
- Se indicarán en tablas, siempre que sea posible, los principales resultados de eficacia y seguridad.

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

Para la exposición de los resultados de eficacia y seguridad se recogerá en primer lugar la variable principal y, posteriormente, las variables secundarias. Éstas podrán presentarse inicialmente para la población global y, posteriormente, según subgrupos. Para los resultados de seguridad se indicará la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos.

De este modo se responderá a las preguntas de investigación contempladas en los dominios “seguridad” y “efectividad clínica” del HTA Core *Model for rapid relative effectiveness assessments*¹ (Anexo I).

Tabla 3. Principales características del estudio.

Estudio	
Diseño	
Duración	
Hipótesis	
Grupo tratamiento (n=)	
Grupo control (n=)	
Variables evaluadas	
Descripción del tipo de análisis	
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Características basales (grupo tratamiento vs. control)	
Seguimiento del tratamiento	

Tabla 4. Principales resultados de eficacia del estudio.

	Grupo tratamiento n/N (%)	Control n/N (%)	RR, OR o HR (IC 95 %)	RAR (IC 95 %)	NNT (IC 95 %)
Variable principal					
Variable secundaria 1					
Variable secundaria 2					
Variable secundaria 3					
NOTA: Se recogerán los resultados de análisis de subgrupos en el caso de que éstos sean de interés en función del carácter predefinido del análisis, del carácter estratificado de la aleatorización, la potencia estadística y la plausibilidad biológica de los resultados.					
RR: riesgo relativo, OR: <i>odds ratio</i> , HR: <i>hazard ratio</i> , RAR: reducción absoluta del riesgo, NNT: número necesario de pacientes a tratar, IC: intervalo de confianza.					

Tabla 5. Principales resultados de seguridad del estudio.

	Grupo tratamiento n/N (%)	Control n/N (%)	RR, OR o HR (IC 95 %)	RAR (IC 95%)	NNH (IC 95 %)
Variable más relevante de seguridad					
Otras variables de seguridad					
NOTA: Si la información disponible es limitada, al menos se reflejará el porcentaje de eventos adversos en cada brazo y la significación estadística (valor de <i>p</i>).					
RR: riesgo relativo, OR: <i>odds ratio</i> , HR: <i>hazard ratio</i> , RAR: reducción absoluta del riesgo, NNH: número necesario de pacientes a tratar para evitar un efecto adverso, IC: intervalo de confianza.					

Valoración de los aspectos éticos, organizativos, sociales y legales:

Debido a la naturaleza breve de los informes de “Síntesis de evidencia: medicamentos”, la valoración del medicamento se centra en el estudio de la eficacia y seguridad. Adicionalmente se podrá completar un cuestionario para valorar si hay aspectos específicos a nivel ético, organizativo, social y legal que deban ser evaluados (Anexo VII).

Únicamente se contemplarán cuestiones en las que existan diferencias entre el medicamento evaluado y los principales comparadores. Por lo tanto, cuestiones preestablecidas que sean comunes al nuevo medicamento y a sus comparadores no serán descritas debido a que no se estima que la incorporación de un nuevo medicamento conlleve cambios en las mismas.

Si la respuesta a alguna de las preguntas es “sí”, se requerirá un mayor análisis en esa cuestión.

Fortalezas y limitaciones de la evidencia disponible:

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

Se realizará un breve análisis de los comparadores empleados (Anexo II), variables evaluadas (Anexo III) y análisis de subgrupos realizados, siempre que proceda. En caso de que el comparador utilizado en los ECA pivotaes no sea el más adecuado, se deberá indicar la necesidad de realizar un informe adicional en el que se realicen, si es posible, metanálisis en red o comparaciones indirectas del fármaco evaluado frente a los comparadores adecuados.

Se valorará la aplicabilidad de la evidencia (validez externa). Ésta puede definirse como el grado en el cual los efectos observados en los estudios clínicos pueden reflejar los resultados esperados cuando una intervención específica se aplica a la población de interés. Se elaborará una tabla como la que figura a continuación, en base a las recomendaciones establecidas en la guía metodológica de *EUnetHTA* sobre aplicabilidad de la evidencia¹⁰.

Tabla 6. Características de los estudios que puede afectar a la aplicabilidad de la evidencia.

Dominio	Condiciones que pueden limitar la aplicabilidad	Consideraciones a incluir
Población	Criterios de selección restringidos y exclusión de pacientes con comorbilidades	Criterios de elegibilidad y proporción de pacientes incluidos, presencia de comorbilidades
	Grandes diferencias entre las características demográficas de la población del estudio y los pacientes tratados en la práctica habitual	Características demográficas: edad, sexo, raza y etnia
	Gravedad no representativa	Gravedad o estadio de la patología, población de referencia
	Periodo de pre-inclusión con alta tasa de exclusión debido a la no adherencia o a efectos secundarios	Periodo de pre-inclusión, atrición previa a la aleatorización y razones (no adherencia, no respuesta, efectos secundarios)
	Tasas de eventos muy superiores o inferiores a los observados en estudios poblacionales	Tasas de eventos en los grupos tratamiento y control

Intervención	Dosis o esquemas no reflejados en la práctica habitual	Características generales y el rango de intervenciones
	Cointervenciones que pueden modificar la efectividad de la terapia	Cointervenciones
Comparadores	Dosis inadecuada de los comparadores	Comparadores utilizados
	Uso de una terapia alternativa que no es la estándar	Comparabilidad relativa; si reflejan la mejor alternativa al tratamiento
Resultados	Variables compuestas que incluyen resultados de distinta relevancia	Resultados de la intervención sobre los beneficios clínicos y riesgos más importantes
	Variables subrogadas y evaluadas a corto plazo	Cómo se definen las variables resultado y en qué período de tiempo
Entorno	Los estándares de tratamiento difieren de los aplicados en el entorno de interés	Entorno geográfico y clínico

También se realizará en este apartado la identificación de los *gaps* de evidencia (ausencia de evidencia o evidencia con bajo nivel de confianza) construyendo una tabla como la que figura a continuación, para comparar o contrastar el perfil de evidencia deseable del fármaco (pregunta de investigación enunciada) con la evidencia disponible (resultados de efectividad y seguridad identificados tras la evaluación de la tecnología), en base a las recomendaciones establecidas en el documento metodológico de *EUnetHTA How to best formulate research recommendations for primary research arising from HTA reports*¹².

Resultados con alto nivel de incertidumbre para variables relevantes, ausencia de resultados para variables clínicamente relevantes o la ausencia de estudios indican, por lo tanto, la existencia de incertidumbre y por lo tanto, de *gaps* de evidencia. Habrá que contrastar si esas incertidumbres pueden ser solventadas mediante los resultados que se obtendrán de ECA que se encuentran en desarrollo.

Tabla 7. Perfil y *gaps* de evidencia.

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

Puntos clave

Se resumirán los puntos claves de forma clara y concisa.

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

7. Referencias

1. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). The HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessments. Final version 4.2. [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Noviembre 2015. [consultado 01/12/2015]. URL http://mekat.thl.fi/htacore/model/HTACoreModel_ForRapidREAs4.2.pdf
2. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Comparators & Comparisons. Criteria for the choice of the most appropriate comparator(s). Summary of current policies and best practice recommendations. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Choice_of_comparator.pdf
3. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Comparators & Comparisons. Direct and indirect comparisons. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL: European network for Health Technology Assessment. Febrero 2013. [Internet]. URL <https://5026.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Direct%20and%20indirect%20comparisons.pdf>
4. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: Clinical Endpoints. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Clinical%20endpoints.pdf>
5. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Surrogate Endpoints. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Surrogate%20Endpoints.pdf>
6. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Composite endpoints. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Composite%20endpoints.pdf>
7. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals.

- Health-related quality of life and utility measures. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <https://5026.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Health-related%20quality%20of%20life.pdf>
8. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Safety. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Safety.pdf>
 9. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Levels of evidence. Internal validity of randomized controlled trials. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Internal_Validity.pdf
 10. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Levels of evidence. Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Febrero 2013. [consultado 20/01/2014]. URL <https://eunethta.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Applicability.pdf>
 11. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). EUnetHTA HTA Adaptation Toolkit & Glossary. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Octubre 2011. [consultado 20/01/2015]. URL http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/EUnetHTA_adptation_toolkit_2011%20version%205.pdf
 12. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). EUnetHTA Position paper. How to best formulate research recommendations for primary research arising from HTA reports. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. Julio 2015. [consultado 23/07/2015]. URL http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/news-attachments/eunethta_position_paper_on_research_recommendations_0.pdf
 13. Khangura S, Polisena J, Clifford TJ, Farrah K, Kamel C. Rapid review: an emerging approach to evidence synthesis in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014;30:20-7.

14. Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment. Horizon scanning in oncology [Internet]. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute; 2011- [actualizada 2016; acceso 20 de enero de 2014]. URL: <http://hta.lbg.ac.at/page/horizon-scanning-in-der-onkologie-berichte>
15. Simpson S, Hiller J, Gutierrez-Ibarluzea I, Kearney B, Norderhaug I, Fay AF et al. A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies. 2014. EuroScan International Network. [Internet]. Birmingham. [consultado 10/11/2014]. URL: <https://www.euroscan.org/assets/Uploads/EuroScan-Methods-Toolkit-October-2014-FINAL.pdf>
16. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Methods [Internet]. Birmingham: HSRIC; 2000- [actualizada 2016; consultada 20 de enero de 2014].
17. The Cochrane Collaboration. Cochrane response—the new rapid review. [Internet]. London: The Cochrane Collaboration; 2016. [consultado 20/01/2014]. URL: <http://innovations.cochrane.org/response>.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Evidence summaries: new medicines- Integrated process statement. [Internet]. London: NICE; 2013. [consultado 20/01/2014]. NICE Process and methods guides 11. URL: <http://www.nice.org.uk/article/pmg11/resources/non-guidance-evidence-summaries-new-medicines-integrated-process-statement-pdf>
19. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. Barcelona: The Cochrane Collaboration, 2011. URL: www.cochrane-handbook.org
20. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007; 7:10.
21. Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados (TREND). Med Clin. 2005; 125: 38-42.

8. Anexos

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

A continuación se recogen todas las preguntas de investigación genéricas relativas a los dominios: “descripción y características técnicas de la tecnología”, “problema de salud y uso actual de la tecnología”, “efectividad” y “seguridad”, recogidos en el HTA *Core model for Rapid Relative Effectiveness Assessments*¹.

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

DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DE LA TECNOLOGÍA

Pregunta	Notas aclaratorias
<i>Características de la tecnología</i>	
¿Cuál es el medicamento descrito y sus comparadores?	Mecanismo de acción, composición cualitativa y cuantitativa, características farmacocinéticas y farmacodinámicas, modo de administración y dosis.
¿Cuál es la indicación aprobada y el beneficio clínico del medicamento?	Indicar si se emplea en monoterapia o en asociación con el tratamiento habitual. Describir si hay reglas de parada.
¿Cuál es la fase de desarrollo y de implementación del medicamento y sus comparadores?	
¿Quién es el responsable de la administración del medicamento y sus comparadores? ¿En qué contexto y en qué nivel de atención sanitaria se emplean estos medicamentos?	¿Qué profesional administra el medicamento y toma la decisión sobre el inicio y fin de la terapia? ¿Quién selecciona los pacientes susceptibles de usar el medicamento? ¿Quién valora los resultados? ¿Hay algún requerimiento específico para los pacientes o profesionales que administran el medicamento? Atención primaria, secundaria o terciaria. Paciente externo o ingreso hospitalario.
<i>Estado regulatorio</i>	
¿Qué tipo de autorización tiene el medicamento?	Indicar si la autorización es centralizada (internacional) o nacional. Especificar también si el medicamento tiene una autorización condicional.
¿Cuál es el estado de financiación del medicamento?	
<i>Inversión y herramientas para el uso del medicamento y sus comparadores</i>	
¿Hay alguna premisa especial requerida para el uso del medicamento y sus comparadores?	
¿Qué aparataje o instrumental se requiere para el	

uso del medicamento y sus comparadores?	
---	--

PROBLEMA DE SALUD Y USO ACTUAL DE LA TECNOLOGÍA

Pregunta	Notas aclaratorias
<i>Patología diana</i>	
¿Cuál es la enfermedad descrita?	Etiología, fisiopatología, tipos de la enfermedad o clasificaciones según el origen, gravedad, estadios o nivel de riesgo, y distintas manifestaciones de la enfermedad
¿Cuáles son los factores de riesgo conocidos?	
¿Cuál es la historia natural de la enfermedad?	
¿Cuáles son los síntomas y la carga de la enfermedad para el paciente?	
¿Cuál es el la carga de la enfermedad para la sociedad?	Prevalencia o incidencia de la patología, mortalidad específica de la patología y discapacidad.
<i>Población diana</i>	
¿Cuál es la población diana considerada?	Indicar si el tratamiento es para un subgrupo en concreto, en un estadio inicial, según grado de enfermedad.
¿Cuánta población es considerada?	Indicar prevalencia o incidencia
<i>Utilización</i>	
¿Estimaciones de uso del medicamento?	
<i>Tratamiento actual de la patología</i>	
¿Cómo se diagnostica actualmente la patología según guías de práctica clínica y en la práctica clínica habitual?	
¿Cómo se trata actualmente la patología según guías de práctica clínica y en la práctica clínica habitual?	Indicar si el medicamento se añade o sustituye a algunos tratamientos actuales y cuáles son las otras alternativas existentes.

EFFECTIVIDAD

Pregunta	Notas aclaratorias
<i>Mortalidad</i>	
¿Cuál es el efecto beneficioso esperado del medicamento sobre la mortalidad?	<p>La mortalidad global está referida a la mortalidad por todas las causas. Se expresa como tasa de mortalidad o de supervivencia.</p> <p>La mortalidad específica de la enfermedad es un componente de la mortalidad global. Se presenta como tasas ajustadas por edad y factores de riesgo.</p> <p>La mortalidad debida a otras causas distintas de la enfermedad en cuestión se refiere a los efectos no intencionados, positivos o negativos, del medicamento sobre la mortalidad.</p>
<i>Morbilidad</i>	
¿Cómo afecta el medicamento a los síntomas y signos de la enfermedad?	
¿Cómo afecta el medicamento a la progresión de la enfermedad?	Reflejar variables de eficacia y efectividad como curación, supervivencia libre de progresión, tiempo hasta un evento.
<i>Variables funcionales</i>	
¿Cuál es el efecto del medicamento sobre las variables funcionales del paciente?	
¿Cómo afecta el medicamento a las actividades de la vida diaria?	
<i>Calidad de vida relacionada con la salud</i>	
¿Cuál es el efecto del medicamento sobre la calidad de vida relacionada con la salud general?	
¿Cuál es el efecto del medicamento sobre la calidad de vida relacionada con la salud en aspectos específicos de la patología?	
<i>Satisfacción del paciente</i>	
¿Están los pacientes satisfechos con el medicamento?	Percepción global del paciente del valor del medicamento y su satisfacción con el tratamiento.

SEGURIDAD

Pregunta	Notas aclaratorias
<i>Seguridad del paciente</i>	
¿Cuál es la seguridad comparada del nuevo medicamento en relación a sus comparadores?	Principales diferencias en los eventos más graves y más frecuentes. Para eventos adversos comunes se indicará qué fármaco tiene mayor riesgo
¿Hay relación entre la dosis del medicamento y la frecuencia de administración con los eventos adversos causados?	Incluir información si la seguridad del medicamento es sensible a pequeños cambios en la dosificación. Considerar el potencial de daño acumulado debido a dosis repetidas del medicamento.
¿Cómo se modifica la frecuencia o la gravedad de los eventos adversos causados con el tiempo o en diferentes entornos?	¿Habrá cambios en el perfil de seguridad del medicamento con distintas versiones del mismo? ¿Hay evidencias de que los daños causados pueden verse modificados en distintos entornos organizativos?
¿Qué grupos de pacientes son susceptibles de sufrir eventos adversos con mayor probabilidad?	Subgrupos con comorbilidades asociadas, con medicación concomitante, intolerancias. Perfiles genéticos específicos, ancianos, niños y mujeres embarazadas.
¿Existen eventos adversos asociados con el uso o la administración de la tecnología y sus comparadores?	Se describen los daños causados por los profesionales, pacientes u otros individuos que administran la tecnología (medicamento). Se describirán errores relacionados con la reconstitución, dosis, administración o almacenamiento del medicamento que puedan conllevar consecuencias graves. También se contemplará si existe riesgo de adicción al medicamento.
<i>Gestión del riesgo</i>	
¿Qué tipo de datos y/o registros se necesitan para monitorizar el uso del medicamento y los comparadores?	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Debe existir **evidencia de elevada calidad** en cuanto a la eficacia y seguridad del comparador.

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

- El comparador debe utilizarse en los ensayos con una **posología adecuada** (dosis y frecuencia) y en la misma población diana.

- Es recomendable que el comparador tenga **autorización de comercialización** por la EMA o la AEMPS para la indicación en evaluación.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dentro de las comparaciones indirectas, inicialmente se hacían comparaciones indirectas *naïve* o no ajustadas cuando se comparaban directamente los resultados de los brazos individuales de diferentes estudios como si se tratara de brazos de un mismo estudio, sin considerar el grupo control de ninguno de los estudios. Este método no debería utilizarse por los sesgos que conlleva.

Por otra parte, las comparaciones indirectas ajustadas son comparaciones indirectas de diferentes tratamientos ajustados de acuerdo con los resultados de su comparación directa con un control común, de modo que la fortaleza de los ensayos con asignación aleatoria se mantiene en cierto modo.

Para realizar las comparaciones indirectas es necesario considerar ciertas asunciones importantes: homogeneidad, similitud clínica y metodológica y consistencia. Cualquier violación de una de estas puede invalidar la comparación indirecta.

La homogeneidad ha de reflejarse si se van a utilizar resultados obtenidos de un metanálisis tradicional. Es necesario que los estudios de comparaciones directas que se combinan sean similares y sus resultados sean homogéneos. La similitud hace referencia a que los pacientes, tratamientos, duración del seguimiento, etc., y los métodos de los estudios combinados (con especial atención a la medición de los resultados) deben ser similares entre los distintos estudios que forman la red. La consistencia hace referencia a que, si existe evidencia de estudios comparativos directos y de comparaciones indirectas, los resultados de ambos deben ir en la misma dirección.

Una vez seleccionados los estudios que se van a comparar de modo indirecto, es necesario combinar sus resultados. Puede emplearse el método de Bucher. Existen otros métodos de comparaciones indirectas ajustadas más complejos como son los llamados *mixed treatment comparisons* (MTC) y el *network metanalysis*, aunque los primeros pueden considerarse como un caso especial de los segundos. Estos métodos requieren programas estadísticos más sofisticados para combinar los estudios, ya que generalmente se utilizan métodos bayesianos. Se le debe dar preferencia al método más transparente y sencillo si hay varios disponibles.

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

Anexo V. Herramienta para la adaptación de informes¹¹

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

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

Dicha herramienta se basa en dos etapas:

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

Paso 1. Preguntas rápidas de selección

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

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

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

A continuación se exponen las preguntas para los dominios: uso de la tecnología, efectividad y seguridad. El desarrollo de las distintas preguntas para cada uno de los dominios se encuentra en el documento completo ²¹.

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

Paso 2. Herramienta principal

Preguntas para el dominio "Uso de la tecnología":

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

Preguntas para el dominio "Efectividad":

a) Valoración de la relevancia

1. ¿Cuál es la pregunta de investigación considerada? ¿La pregunta de investigación es relevante para la pregunta de tu informe?
2. ¿Las variables evaluadas son relevantes para tu pregunta de investigación?
3. ¿Se expusieron los métodos de búsqueda de los estudios?

b) Valoración de la fiabilidad.

4. ¿La búsqueda de los estudios fue exhaustiva?
5. ¿Se aportaban los criterios de inclusión de los estudios?
6. ¿Se evitó el sesgo de selección de los estudios?
7. ¿La selección de los estudios, en particular el diseño, minimizaba la posibilidad de incluir estudios con alto riesgo de sesgo?
8. ¿Se especificaron los criterios de valoración de la validez de los estudios?
9. ¿Se valoró la validez de los estudios según criterios adecuados (tanto la selección de los estudios para inclusión como el análisis de los incluidos)?
10. ¿Se especificaron los métodos empleados para combinar los resultados de los estudios?
11. ¿Los resultados de los estudios se combinaron de un modo apropiado en relación a la principal pregunta del informe de ETS?
12. ¿Las conclusiones realizadas estaban sustentadas por los datos y/o análisis realizados en el informe?
13. ¿Qué probabilidad hay de que la relevancia del informe haya variado debido a investigación adicional que se ha iniciado, completado o publicado desde que se realizó el informe de ETS en cuestión?

c) Valoración de la transferibilidad.

14. ¿Esperarías que el riesgo basal de los pacientes en tu propio entorno fuera el mismo que el de los pacientes considerados en el informe de ETS a adaptar? (asumiendo que los pacientes reciben el mismo tratamiento y el comparador también es el mismo).

Preguntas para el dominio "Seguridad":

a) Valoración de la relevancia

1. ¿Se valoraron la seguridad o los eventos adversos?
2. ¿El alcance de la valoración de la seguridad es relevante para tu informe?

b) Valoración de la fiabilidad.

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

3. ¿La búsqueda de los estudios fue exhaustiva?
4. ¿Se consultaron fuentes específicas como registros?

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

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

Calidad de la valoración de la seguridad:

6. ¿Se incluyeron los criterios de selección de los estudios?
7. ¿Se evitó el sesgo de selección de los estudios?
8. ¿La selección de los estudios, en particular el diseño, minimizaba la posibilidad de incluir estudios con alto riesgo de sesgo?
9. ¿Se incluyeron los criterios de valoración de la validez de los estudios?
10. ¿Los criterios de inclusión para los estudios primarios eran apropiados para la pregunta de investigación planteada en el informe de ETS? ¿Los criterios de valoración de la validez de los estudios primarios eran adecuados?
11. ¿Qué riesgos se han evaluado y cómo se han cuantificado?
12. ¿Las variables de los estudios eran válidas? ¿Las variables eran pertinentes?
13. ¿Son el número de pacientes, su representatividad y la calidad de los datos lo suficientemente elevados como para excluir alguna complicación grave clínicamente relevante?. Es decir ¿cuál es el potencial para subestimar un posible evento adverso grave?
14. ¿Existe la posibilidad de un efecto de clase a nivel de seguridad o evento adverso?

c) Valoración de la transferibilidad

15. ¿Se adecua la población descrita con la población diana en el entorno propio?
16. ¿Hay alguna razón para esperar diferencias en las tasas de complicaciones (por ejemplo: epidemiológicas, genéticas, relacionadas con el sistema de salud -calidad de los cuidados, vigilancia-)?
17. ¿Están disponibles los requerimientos para el empleo de la tecnología (medidas especiales para su uso, implementación, mantenimiento, etc) en el nuevo entorno?
18. ¿Está disponible la experiencia necesaria (conocimientos y habilidades) en el nuevo escenario?
19. ¿La seguridad depende especialmente del entrenamiento? ¿Hay algunos grupos en los cuales el procedimiento debiera ser limitado por razones de seguridad? ¿Se necesita especial entrenamiento o certificación para desarrollar la intervención adecuadamente? ¿Sería asumible el desarrollo del entrenamiento, si fuera necesario?

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

Evaluación del riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados, según la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane¹⁹

Dominios	Estudio 1	Estudio 2	Estudio 3
Generación adecuada de la secuencia de aleatorización			
Ocultamiento adecuado de la asignación			
Cegamiento de los pacientes y del personal			
Cegamiento de los evaluadores del resultado			
Datos de resultado incompletos			
Notificación selectiva de los resultados			
Otras fuentes de sesgo			
Para cada uno de los dominios evaluados el riesgo de sesgo puede clasificarse como bajo, alto o poco claro. Los criterios a considerar para la categorización del riesgo de sesgo en cada dominio se encuentran claramente descritos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones ¹⁹			

Listado de comprobación para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas: AMSTAR²⁰

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

Lista de comprobación TREND de los estudios de intervención no aleatorizados²¹

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

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

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

			de tratar» o, en caso contrario, descripción de cómo se analiza a los participantes que no cumplen con el protocolo
			Para cada variable principal y secundaria, un resumen de los resultados de cada alternativa del estudio, junto con la estimación del efecto y un intervalo de confianza para indicar la precisión de su estimación
Resultados y tendencias	17		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 VII. Cuestionario para la valoración de aspectos éticos, organizativos, sociales y legales¹.

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