CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

Guía para la elaboración de informes de evaluación de medicamentos

Documento metodológico

2013

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía **(AETSA)**

Documento metodológico

Guía para la elaboración de informes de evaluación de medicamentos

JUNTA DE ANDALUCIA

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL
41020 Sevilla - España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309 - Fax: +34 955 006 327
e-mail: aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

2013

Guía para la elaboración de informes de evaluación de medicamentos

Documento metodológico

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

JUNTA DE ANDALUCIA

Autores: (por orden alfabético)

Laila Abdel-Kader Martín. *Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

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

María Auxiliadora Castillo Muñoz. *Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Sergio Márquez Peláez. *Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Teresa Molina López. *Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

José Antonio Navarro Caballero. *Jefe del Área de Gestión Operativa y Economía de la Salud. Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía.*

Antonio Romero Tabares. *Jefe del Servicio de Documentación e Información. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Ruth Ubago Pérez. *Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

María Dolores Vega Coca. *Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Dirección

Teresa Molina López. *Directora de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.*

Coordinación

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

Andalucía, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Guía para la elaboración de informes de evaluación de medicamentos. Laila Abdel-Kader Martín, Carmen Beltrán Calvo, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Sergio Márquez Peláez, Teresa Molina López, José Antonio Navarro Caballero, Antonio Romero Tabares, Ruth Ubago Pérez, María Dolores Vega Coca. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013.

85 p. 29,7 cm. **ISBN:** 978-84-15600-22-0

1. Manuales 2. Evaluación de medicamentos I. Abdel-Kader Martín, Laila II. Beltrán Calvo, Carmen III. Castillo Muñoz, María Auxiliadora IV. Márquez Peláez, Sergio V. Molina López, Teresa VI. Navarro Caballero, José Antonio VII. Romero Tabares, Antonio VIII. Ubago Pérez, Ruth IX. Vega Coca, María Dolores

Edita: ***Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía***

www.juntadeandalucia.es/salud/aetsa

aetsa.csbs@juntadeandalucia.es

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

41020 Sevilla

España – Spain

ISBN: 978-84-15600-22-0

Contribución de los autores

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

LA-KM, ACM y RUP han intervenido en la delimitación de las preguntas de investigación de eficacia y seguridad, búsqueda bibliográfica, selección de artículos, síntesis, análisis e interpretación de los resultados y redacción del documento. SMP, JANC han intervenido en la delimitación de las preguntas de investigación de la evaluación de la eficiencia, análisis fármaco económico e impacto presupuestario. Todos los autores han revisado y aprobado el documento final.

Declaración de interés

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

Índice

Declaración explícita de contribución de los autores 3
Declaración de interés 5
Introducción 9
Título del informe 11
Informe de evaluación de eficacia, seguridad y eficiencia del medicamento A en el tratamiento de la enfermedad B 11
Autoría y colaboraciones 13
Revisión externa 15
Listado de abreviaturas 17
Resumen ejecutivo 19
Executive summary 21
Introducción 23
Descripción de la enfermedad 23
Justificación 25
Metodología del grupo de trabajo 27

Parte 1: Evaluación de la eficacia y seguridad comparadas 29
Objetivos 31
Metodología 33
Guía para elaborar la pregunta de investigación PICO (D) 33
Búsqueda bibliográfica 35
Criterios de selección 36
Selección y lectura crítica de los estudios 36
Extracción de los datos 37
Síntesis de los datos y análisis estadístico 37
Resultados 39
Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad 39
Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad 40
Resultados de eficacia 42
Resultados de seguridad 42
Discusión 45
Eficacia 45
Seguridad 45
Comparación con otro tipo de documentos 45
Limitaciones de la revisión sistemática de eficacia y seguridad 46

Parte 2: Evaluación de la eficiencia 47
Análisis fármaco-económico e impacto presupuestario 49
Objetivos 51
Metodología 53
Análisis fármaco-económico 53
Análisis de impacto presupuestario. 55
Resultados 56
Análisis fármaco-económico 56
Análisis de impacto presupuestario. 57
Discusión 59
Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia 61
Conclusiones de eficacia y seguridad 61
Conclusiones de eficiencia 61
Referencias 63
Anexos 67
Anexo I. Estrategias de búsqueda de eficacia y seguridad 67
Anexo II: Calidad de los estudios de eficacia y seguridad. 68
Anexo III. Motivos de exclusión de los estudios de eficacia y seguridad 77
Anexo IV. Estudios en desarrollo 78
Anexo V. Estadísticos necesarios para la evaluación de los resultados. 79
Anexo VI. Estrategias de búsqueda de estudios económicos 81
Anexo VIII. Motivos de exclusión de los estudios económicos 82
Anexo IX. Declaración de confidencialidad 83

Introducción

Los informes de evaluación de tecnologías sanitarias tienen el objetivo final de servir como herramienta de apoyo a la toma de decisiones para clínicos y gestores, mediante la revisión, evaluación y síntesis de la información científica relativa a los resultados clínicos y económicos de las tecnologías actuales. Ello exige delimitar y hacer explícito el proceso de evaluación garantizando el rigor científico y su calidad metodológica.

Este documento constituye la guía para la elaboración de los informes de evaluación de medicamentos que realiza la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA).

Está dirigido a los técnicos de la Agencia, investigadores, clínicos, profesionales del sistema sanitario y asesores de otros organismos públicos implicados en la elaboración y revisión de los informes de evaluación.

En términos generales, el proceso de elaboración de un informe de evaluación de tecnologías sanitarias implica:

- Definir claramente la pregunta de investigación.
- Establecer criterios explícitos y sistemáticos para evaluar la evidencia científica.

Este documento tiene un doble objetivo:

- Describir la metodología empleada para elaborar informes de evaluación de medicamentos basados en la mejor evidencia científica disponible.
- Homogeneizar el proceso de elaboración de informes de evaluación de medicamentos basados en la evidencia científica.

La guía debe considerarse como un documento vivo, en permanente evolución que requiere una continua evaluación y actualización con el fin de incorporar las mejoras identificadas en el proceso establecido, así como las innovaciones metodológicas que vayan surgiendo en el curso del tiempo.

Para su elaboración se han tenido en cuenta documentos metodológicos de evaluación de la eficacia y seguridad de la Colaboración Cochrane, del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) de la Universidad de York, del *Health Information and Quality Authority* en Irlanda y de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) (1-4), así como el conocimiento generado por la participación en los grupos de trabajo de la *European network for Health Technology Assessment* (EUnetHTA) sobre evaluación comparada de tecnologías sanitarias y fármacos: *el HTA Core Model for rapid relative effectiveness assessment of pharmaceuticals* (5) y las guías metodológicas de EUnetHTA [*criteria for choice of most appropriate comparator(s)* (6), *direct and indirect comparisons* (7), *clinical endpoints* (8), *surrogate endpoints* (9), *composite endpoints* (10), *internal validity* (11), *applicability* (12), *quality of life* (13) y *safety* (14)].

A continuación, se describen las distintas secciones del informe de evaluación y el proceso seguido para su elaboración.

Título del informe

Se recomienda que sea breve y conciso, que explicite el fármaco a evaluar y la patología o enfermedad para la que se aplica. Por regla general, se expresará como se indica a continuación:

Informe de evaluación de eficacia, seguridad y eficiencia del medicamento A en el tratamiento de la enfermedad B

Informe de evaluación de medicamentos

Autoría y colaboraciones

La elaboración de un informe de evaluación comparada de medicamentos de la AETSA se realiza usualmente por un grupo de trabajo multidisciplinar integrado por técnicos evaluadores de la AETSA (de las áreas de documentación, evaluación y economía de la salud), del Centro Andaluz de Farmacovigilancia, expertos clínicos de las áreas de conocimiento y disciplinas implicadas en el proceso en las que el medicamento es utilizado y de las sociedades científicas relacionadas con las especialidades clínicas involucradas.

Se citarán por orden alfabético los profesionales que han llevado a cabo la dirección y coordinación del informe, y aquellos que han formado parte del grupo de trabajo.

Adicionalmente se incluirá un epígrafe de declaración explícita de contribución de los autores en el que se especifica el grado de implicación de cada uno de ellos en cada una de las fases del informe, desde la planificación y elaboración del proyecto, el desarrollo del mismo (delimitación de la pregunta de investigación y metodología, selección de estudios, valoración de la calidad metodológica, extracción de datos, síntesis de los resultados de eficacia, seguridad y eficiencia) y la elaboración del informe (preparación del primer manuscrito y revisión interna del informe).

Revisión externa

El informe de evaluación, una vez finalizado, se someterá a una revisión externa, la cual se realizará por una agencia de evaluación de tecnologías sanitarias del SNS, especialistas clínicos, farmacéuticos hospitalarios y economistas de la salud, a propuesta de las sociedades científicas de las especialidades correspondientes, de los responsables de los planes integrales de Andalucía y de la AETSA.

Se incluirán por orden alfabético, los profesionales expertos que han realizado la revisión externa del informe, con agradecimiento expreso de las sugerencias y aportaciones realizadas.

También se recogerán otras contribuciones específicas realizadas al informe, como las llevadas a cabo por asesores clínicos u otros profesionales expertos en el proceso de elaboración del informe de evaluación.

Listado de abreviaturas

Las abreviaturas utilizadas en el informe se indicarán por orden alfabético. Además, cuando fuera necesario, podrá incluirse una breve descripción (por ejemplo, para una unidad de medida, se indicará la escala de medida empleada). A continuación se indican algunos de los ejemplos utilizados con más frecuencia:

ACB: Análisis Coste-Beneficio

ACE: Análisis Coste-Efectividad

ACU: Análisis Coste-Utilidad

AMC: Análisis de Minimización de Costes

AVAC: Año de Vida Ajustado por Calidad

AVG: Año de Vida Ganado

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

DE: Desviación estándar

EA: Evento adverso

EAG: Evento adverso grave

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EMA: *European Medicines Agency*

FDA: *Food and Drug Administration*

FT: Ficha técnica

IC: Intervalo de confianza

ICER: Ratio coste-efectividad incremental

ICUR: Ratio coste-utilidad incremental

ITT: Intención de tratar

NNT: Número necesario de pacientes a tratar

NNH: Número necesario de pacientes a tratar para evitar un EA

pp: Per protocol

OR: *Odds ratio*

RCEI: Ratio Coste Eficacia Incremental

RR: Riesgo relativo

SAS: Servicio Andaluz de Salud

SG: Supervivencia global

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SLR: Supervivencia libre de recidiva

SNS: Sistema nacional de salud

Resumen ejecutivo

El resumen ejecutivo ha de ser conciso y breve (no debería superar dos folios).

Introducción

Será un breve resumen del apartado introducción del informe. Se especificará la historia natural de la enfermedad, su pronóstico y el tratamiento estándar o de referencia.

Parte 1: Evaluación de la eficacia y seguridad comparadas

Objetivos

En este apartado se especificarán los objetivos principales y secundarios del informe de evaluación relacionados con la eficacia y seguridad de los medicamentos, establecidos según la metodología PICO (D).

Metodología

Se resumirá el apartado de metodología del informe especificando las principales bases de datos en las que se ha realizado la búsqueda bibliográfica y el periodo de tiempo que abarca. Asimismo, se explicitarán los criterios de selección de los estudios según el formato PICO (D). Además, se recomienda especificar si se realiza una síntesis cualitativa o cuantitativa de la información localizada. Igualmente, se detallarán las escalas utilizadas en la evaluación crítica de los documentos incluidos en la revisión sistemática.

Resultados de la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Se recomienda:

- Presentar los resultados en frases o párrafos cortos, resumiendo los resultados obtenidos.
- Indicar el número y la calidad de los estudios evaluados.
- Destacar el/los fármacos comparadores usados en los estudios.
- Incluir los resultados de los análisis estadísticos de las variables de eficacia y seguridad más relevantes desde el punto de vista clínico.

Parte 2: Evaluación de la eficiencia comparada

Objetivos

Se especificarán los objetivos principales y secundarios del informe de evaluación relacionados con la eficiencia de los medicamentos, establecidos según la estrategia PICO (D). Se establecerán los objetivos para realizar un análisis fármaco-económico y un análisis de impacto presupuestario.

Metodología

Se resumirá la metodología del informe especificando las principales bases de datos en las que se ha realizado la búsqueda bibliográfica y el periodo de tiempo que abarca. Asimismo, se explicitarán los criterios de selección de los estudios según el formato PICO (D).

Resultados

Se recomienda:

- Presentar los resultados en frases o párrafos cortos, resumiendo los resultados obtenidos correspondientes al análisis fármaco-económico, la revisión sistemática de la literatura económica y a otras aproximaciones al coste-efectividad.
- Resumir la información del análisis de impacto presupuestario.

Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia

En este apartado se incluirán las conclusiones del informe de evaluación comparada del medicamento.

Las conclusiones deben ser idénticas al apartado “Conclusiones de la revisión sistemática de eficacia y seguridad y de la evaluación económica”.

Executive summary

Se incluirá el resumen ejecutivo en inglés con los mismos contenidos y apartados del resumen ejecutivo.

Introducción

En este apartado se explicitará el contexto socio-sanitario en el que surge la necesidad de realizar una revisión sistemática del medicamento A en la enfermedad B. Se recomienda presentar la justificación racional de los criterios de selección de medicamentos en el problema de salud que se aborda y enfocar la pregunta de investigación, concretando aspectos relevantes como la justificación de la elección de los comparadores.

Descripción de la enfermedad

Se realizará de forma breve (no más de 3 párrafos). Ha de ir dirigida a facilitar la comprensión y lectura crítica del informe por un profesional, no necesariamente experto en el área clínica. Se sugiere estructurar en los siguientes apartados:

Epidemiología

Los datos epidemiológicos a nivel nacional (y si es posible a nivel autonómico) son necesarios para contextualizar el problema y poder determinar el impacto presupuestario de la inclusión del medicamento a evaluar en el sistema de salud.

Presentación clínica y diagnóstico

Se recomienda indicar brevemente la historia natural de la enfermedad y el pronóstico. Se especificarán los aspectos más relevantes de la misma que sean de interés para el tratamiento. Se pueden describir subgrupos de pacientes o situaciones especiales que deberían considerarse, especialmente cuando el medicamento está indicado en un subgrupo de la población.

Factores pronósticos

Se describirán los factores pronósticos más importantes que influyen en el tratamiento de la enfermedad y que deberían ser controlados en el diseño de los estudios.

Tratamiento de la enfermedad

Se indicará el tratamiento estándar de la enfermedad en la población a estudio.

Características del fármaco A comparadas con medicamentos con la misma indicación

Esta información se puede mostrar en formato tabla. A continuación se indica un formato genérico con la información más relevante que se sugiere incluir.

Tabla 1. Características diferenciales entre el tratamiento de referencia y alternativas terapéuticas				
	Tratamiento a evaluar	**Tratamiento de referencia**	**Otras alternativas terapéuticas**	
Fármaco	***Fármaco A***	***Fármaco B***	***Fármaco C***	***Fármaco D***
Presentación				
Posología				
Características diferenciales Mecanismo de acción: Ajuste de dosis: Monitorización:				
Precio unitario (PVL+IVA)				
Coste*				
Notas: * Especificar coste/día, coste/mes o coste/ciclo y coste/tratamiento completo según corresponda.				

El formato de la tabla es flexible. Se empleará el formato que mejor se adapte a los datos.

En las características diferenciales entre el tratamiento de referencia y alternativas terapéuticas se señalará, por ejemplo, el tipo de administración y el número de formas farmacéuticas a administrar por toma.

Descripción del fármaco A

La fuente de información principal para este apartado será la ficha técnica del medicamento, debiéndose aportar, como mínimo, la siguiente información:

- Mecanismo de acción.
- Indicación aprobada por la EMA.
- Posología.
- Condiciones especiales de uso.

Justificación

Se indicará el motivo de realización del informe y el organismo peticionario.

Metodología del grupo de trabajo

En este apartado se describe la composición del grupo de trabajo y la importancia de que estén representadas todas las especialidades y disciplinas relacionadas con el tratamiento de la enfermedad B.

La constitución de un grupo multidisciplinar es muy relevante al objeto de garantizar que:

- Todas las áreas y disciplinas profesionales relacionadas estén representadas.
- Toda la información científica relevante sea localizada y evaluada adecuadamente.
- Aumente la credibilidad y la aceptación de las conclusiones entre sus usuarios.

El grupo de trabajo estará formado, por regla general, por metodólogos, documentalistas, especialistas clínicos, farmacólogos clínicos, farmacéuticos hospitalarios y economistas de la salud.

En cuanto al procedimiento de trabajo de evaluación, en este apartado se especificará que la evaluación de la eficacia y seguridad se realiza mediante una revisión sistemática de la literatura y metanálisis, siempre que sea posible, y la evaluación crítica de la documentación aportada por la industria. Adicionalmente, se especificará que la evaluación de la eficiencia comprende tres análisis: revisión sistemática de la literatura, evaluación crítica de la documentación aportada por la industria y evaluación económica de novo.

Todos los miembros que conforman el grupo de trabajo podrán colaborar en todas las etapas de la elaboración del informe.

Parte 1:

Evaluación de la eficacia y seguridad comparadas

Objetivos

Los objetivos principales indicarán la población de estudio (pacientes para los que está indicado el fármaco) y la intervención (fármaco que se está evaluando) respecto al tratamiento de referencia (*gold standard*).

También podrán plantearse objetivos específicos o secundarios relacionados con los diferentes grupos de pacientes, diferentes comparaciones de intervenciones o diferentes medidas de resultado.

Metodología

A continuación se describen los subapartados de este epígrafe y las acciones a llevar a cabo en cada uno.

Guía para elaborar la pregunta de investigación PICO (D)

Población (**P**)

Se indicarán las características específicas de la población o de los pacientes en los estudios destinados a ser evaluados en la revisión sistemática.

Si es necesario, se pueden especificar distintos subgrupos de pacientes o pacientes con diferentes estadios de la enfermedad.

Intervenciones (**I**)

Se especificarán las características de la intervención que deben darse en los estudios para ser incluidos en la revisión sistemática. En el caso que se considere necesario y relevante, se indicará la dosis y posología de la intervención.

Comparadores (**C**)

Se comentará la terapia de referencia URL España. Idealmente, el comparador deberá ser la terapia estándar. Sin embargo, en determinadas ocasiones podrán considerarse los ensayos clínicos frente a placebo, cuando no se haya realizado ningún ensayo que compare de forma directa A *vs.* B (alternativa terapéutica).

En el caso que sea necesario, se indicará la dosis y posología del comparador.

Medidas de resultados (***O**utcomes*)

Se definirán los resultados de eficacia y seguridad que serán considerados en la revisión sistemática. Los resultados se categorizarán como primarios o secundarios cuando sea posible. Como medida de resultado ideal se deberán incluir las variables clínicamente relevantes. En caso de que no existan estudios en los que se analicen estas variables se considerarán las variables subrogadas y/o intermedias.

Cualquier medida de resultado que no sea ampliamente conocida se recomienda explicarla en un anexo adicional.

Los eventos adversos “retiradas debidas a eventos adversos” y “eventos adversos graves” también han de ser considerados como medidas de resultado. El resto de eventos adversos podrán considerarse cuando sean frecuentes, tengan efectos acumulativos, sean relevantes para la tolerancia del tratamiento o se consideren importantes por los pacientes.

Diseño de estudios (*Study **D**esign*)

Se incluirán los estudios disponibles con mayor nivel de evidencia (15). El orden de jerarquía se explicita en la siguiente tabla.

Jeraquía de los diseños de los estudios para evaluar los efectos de una intervención:
Metanálisis
Revisiones sistemáticas
ECAs paralelos
ECAs cruzados
Estudios de intervención no aleatorizados
Estudios observacionales: Estudios de cohortes Estudios casos-control Series de casos

En este apartado se especificarán los diseños de los estudios a incluir en la revisión sistemática de eficacia y seguridad: informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, informes de evaluación de la EMA (discusión científica), revisiones sistemáticas, metanálisis, ECAs o estudios de intervención no controlados (en el caso de que no se disponga de ECAs, sean insuficientes o de calidad baja).

Además, se incluirán estudios de comparaciones indirectas ajustadas, *mixed treatment comparisons* (en el caso de que no se disponga de evidencia directa basada en ECAs que compare ambas alternativas) y *networks metanalysis.* Se excluirán las comparaciones indirectas no ajustadas o *naïve* debido a que comparan directamente los resultados de uno de los grupos de tratamiento de cada uno de los estudios evaluados, sin considerar el grupo control de ninguno de los estudios.

Asimismo, en la revisión sistemática de seguridad pueden incluirse estudios observacionales con un número elevado de pacientes (superior al tamaño muestral de los ECAs o estudios de intervención no controlados incluidos para la evaluación de la eficacia). Estos estudios permiten identificar problemas de seguridad poco frecuentes y aquellos que surgen a largo plazo. También se ha de considerar el plan de gestión de riesgos incluido en la ficha técnica del medicamento evaluado.

En la siguiente tabla se especifica la población, el medicamento a evaluar, el comparador, las variables de resultado y los diseños a considerar en la revisión sistemática.

Tabla 1. Pregunta de investigación desestructurada (PICO D)	
Población	
Intervención	
Comparador(es) más apropiado(s)	
Resultados de eficacia y seguridad	
Diseño	

Búsqueda bibliográfica

En este apartado se indicarán todas las bases de datos y fuentes en las que se ha buscado, fecha de la búsqueda y posibles actualizaciones.

La estrategia de búsqueda se hará explícita en el Anexo I del informe. En este apartado se informará de ello, especificando la información adicional que se considere para garantizar su reproducibilidad, como por ejemplo si se han aplicado o no restricciones por idioma.

En primer lugar se comprobará si existen revisiones sistemáticas. Para ello se realizará una búsqueda en *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) y en la *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Además, se recomienda buscar en the *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) y en NIHR *Health Technology Assessment* (NIHR HTA) e International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) (16). Si se localiza una revisión sistemática de elevada calidad realizada hace tiempo, debería actualizarse, especialmente en áreas en las que el tratamiento evoluciona rápidamente.

A. Búsqueda en bases de datos electrónicas

Se consultarán las siguientes bases de datos: *The Cochrane Library* (17), las bases de datos del *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (18), MEDLINE, PubMed, EMBASE, ECRI (19) y la Web of Knowledge (20).

B . Búsqueda en otras fuentes

B.1. Búsqueda en otros sistemas de información

Además, se realizarán búsquedas en otros sistemas de información (*UpToDate, Clinical evidence*) (21,22), en diversas páginas web de agencias de medicamentos [EMA (23), FDA (24), Micromedex® (25)], *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), así como en las bases de datos de farmacovigilancia FEDRA, *EudraVigilance* (26) y MedWatch (27).

B.2. Búsqueda manual cruzada de los estudios relevantes

También se realizará una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

B.3. Búsqueda en bases datos de ECAs en desarrollo

Igualmente se hará una búsqueda preliminar, no estructurada, de ensayos clínicos en desarrollo en la base de datos clinicaltrial.gov (URL http://www.clinicaltrial.gov/).

B.4. Revisión de la información aportada por la industria farmacéutica

La AETSA realiza solicitud expresa de información científica y económica a las empresas y laboratorios fabricantes sobre el medicamento. Este apartado incluirá la revisión de la información recibida sobre eficacia y seguridad.

Criterios de selección

La selección de los artículos se realizará de acuerdo a los criterios de elegibilidad, previamente establecidos y que se explicitarán en este apartado, tal como se describe a continuación.

Criterios de inclusión

Establecidos según metodología PICO (D). Se referirán por tanto a los siguientes factores:

- Población:
- Intervención:
- Comparador:
- Resultados:
- Diseño:

Criterios de exclusión

Establecidos según metodología PICO (D).

- Población:
- Intervención:
- Comparador:
- Resultados:
- Diseño:

Selección y lectura crítica de los estudios

- Tanto la selección, como la lectura crítica, extracción de datos y síntesis cualitativa o cuantitativa de los estudios de eficacia y seguridad se realizará por dos metodólogos, de manera independiente, para garantizar la reproducibilidad y minimizar los sesgos en la revisión sistemática. Las discrepancias se resolverán mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrirá a la participación de un tercer evaluador.
- El Centro Andaluz de Farmacovigilancia realizará un análisis de las reacciones adversas asociadas al medicamento evaluado en la enfermedad de estudio a partir de las notificaciones en la base de datos FEDRA, EudraVigilance (26) y MedWatch (27).
- Para la realización de la revisión sistemática, en primer lugar se seleccionarán los artículos por título y resumen. Posteriormente, se realizará la lectura a texto completo y se excluirán los estudios que no cumplan los criterios de inclusión.

Evaluación de la calidad

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas y metanálisis se efectuará utilizando la escala específica de evaluación del SIGN (28). Para la evaluación de la calidad de los ECAs se empleará la escala CASPe (29).

La evaluación de la calidad de estudios de intervención no aleatorizados se realizará con la escala TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Designs*) versión 1.0 (30).

Para los estudios observacionales (estudios de cohortes) se empleará la escala STROBE (31) y para series de casos y estudios de casos y controles, la plantilla de lectura crítica de Osteba (32) (Ver Anexo II).

Para los estudios de comparaciones indirectas de medicamentos se utilizará el *checklist* desarrollado por el grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, EStandarización e Investigación en Selección de medicamentos) (borrador 10, aún no publicado).

La evaluación de la validez de los estudios incluidos en una revisión sistemática deberá hacer énfasis en el riesgo de sesgo de sus resultados, es decir, el riesgo de que los mismos sobrestimen o subestimen el verdadero efecto de la intervención.

Extracción de los datos

Una vez identificados los estudios y seleccionados en base a los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos se obtendrán aquellos datos que se consideran relevantes para la síntesis cualitativa o síntesis cuantitativa (metanálisis de comparaciones directas y/o comparaciones indirectas).

Los datos extraídos incluirán las características basales de los pacientes incluidos en los estudios, el tamaño muestral, las pérdidas, criterios de inclusión y exclusión, tipo de intervención, tiempo de seguimiento, resultados de las variables de eficacia y seguridad y tipo de análisis. Todos los datos extraídos se revisarán por dos investigadores de manera independiente.

Síntesis de los datos y análisis estadístico

En este apartado, para cada una de las variables evaluadas, los resultados se presentarán en el siguiente orden:

Síntesis cualitativa de los estudios incluidos en la revisión sistemática

Revisión sistemática cualitativa

En el caso de estudios no comparables, se realizará una síntesis cualitativa de los datos. En este caso se expondrán los resultados de los diferentes estudios por orden de calidad de los estudios, tamaño muestral de los mismos o fecha de publicación.

Los resultados procedentes de los estudios primarios serán evaluados y resumidos, aunque no se integren estadísticamente.

Síntesis cuantitativa de los estudios incluidos en la revisión sistemática (análisis de novo realizados en el informe)

Metanálisis de comparaciones directas

En los casos que sea posible se realizará un metanálisis, debido a que este diseño aumenta la potencia estadística de los estudios primarios y del análisis de subgrupos; resuelve la incertidumbre cuando existen desacuerdos entre los estudios; mejora las estimaciones del tamaño del efecto y desarrolla y plantea nuevos estudios en áreas de interés donde no existe evidencia adecuada.

Dentro de cada variable de resultado evaluada se ha de realizar una síntesis cuantitativa de los datos (metanálisis) (*software* Epidat versión 3.1) (33), en los casos que sea posible. Previamente debe evaluarse la heterogeneidad estadística, clínica y metodológica de los estudios a incluir. La heterogeneidad clínica se evaluará analizando la variabilidad en los pacientes, las intervenciones y los resultados estudiados; la heterogeneidad metodológica, analizando la variabilidad en el diseño del estudio y el riesgo de sesgo. La heterogeneidad estadística es consecuencia de la diversidad clínica o metodológica, o ambas, entre los estudios.

En base al grado de heterogeneidad que presenten los estudios incluidos, se realizarán metanálisis de efectos fijos o de efectos aleatorios.

Los RR/OR o diferencias de medias se calcularán mediante estadística frecuentista, a partir de los resultados de los estudios individuales. Cuando se observen diferencias significativas en la *odds* de las variables analizadas, para las diferentes alternativas evaluadas frente grupo control, se calculará además el NNT o NNH. Para los cálculos se utilizará la calculadora del SIGN (34).

Comparaciones indirectas

En ausencia de estudios que comparen los medicamentos directamente, se efectuarán comparaciones indirectas ajustadas a partir de la información disponible de cada medicamento frente a un comparador común (grupo control o placebo), previa evaluación de la homogeneidad y similitud de los estudios considerados. Las comparaciones indirectas ajustadas se efectuarán mediante el método de Bucher *et al. (*35). Esta metodología permite mantener la aleatorización inicial de los pacientes dentro de cada ensayo clínico, con lo que se evitan los sesgos de las comparaciones indirectas *naïve* o no ajustadas (en las que sólo se utilizan los resultados del grupo intervención, sin tener en cuenta el grupo control) (36).

Se emplearán los RR/OR o diferencias de medias (datos procedentes de metanálisis o de ECAs) de las variables de eficacia y seguridad de cada medicamento frente al comparador común. Se utilizara la calculadora del SIGN para la determinación del RR/ OR y su IC 95% de cada medicamento frente al comparador común (34). Posteriormente, mediante el software de comparaciones indirectas ajustadas de la CADTH versión 1.0 (37), se obtendrá el RR/ OR y su IC 95% para cada par de medicamentos considerado en cada comparación indirecta ajustada. Si el IC 95% incluye el valor 1, para RR y OR, o el valor 0, para la diferencias de medias, se podrá concluir que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos medicamentos para la variable evaluada.

Valoración de la heterogeneidad

Para determinar la existencia de heterogeneidad entre los estudios incluidos en los metanálisis y en las comparaciones indirectas de tratamientos, se considerarán las diferencias en los criterios de inclusión y exclusión de los estudios, en las características basales de los pacientes y en las intervenciones realizadas.

En caso de disponer de varios ECAs para alguna de las alternativas evaluadas frente al comparador común (evidencia directa), el análisis de heterogeneidad se llevará a cabo mediante el estadístico I^2 (se considera una heterogeneidad significativa cuando I^2 es > 50 %). I^2 indica la proporción de la variación entre estudios respecto de la variación total, es decir, la proporción de la variación total que es atribuible a la heterogeneidad

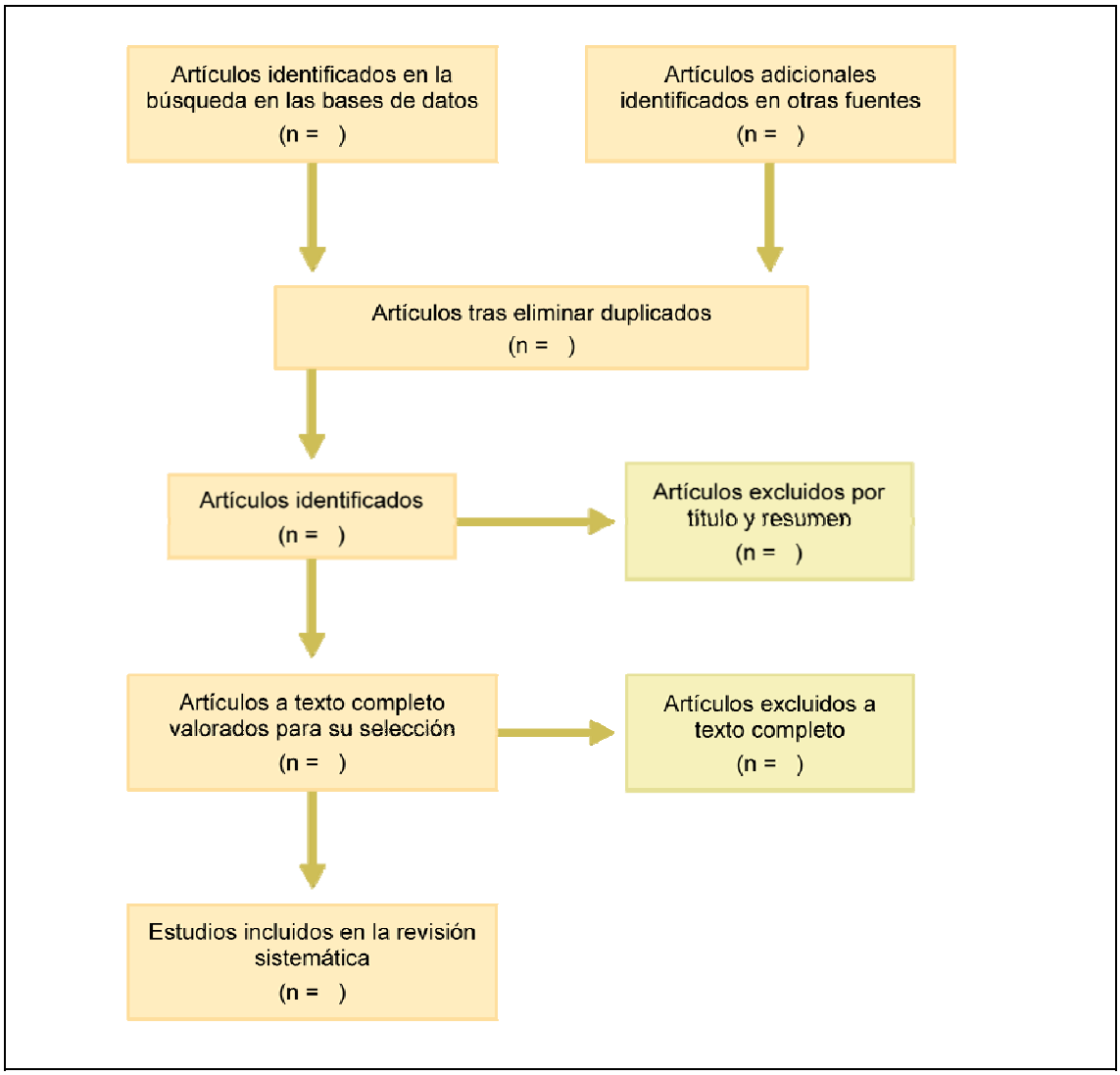
Para valorar la heterogeneidad de los estudios a incluir en los metanálisis también se podrá emplear la prueba de heterogeneidad Q de Cochrane y los métodos gráficos de l´Abbe y de Galbraith.

Resultados

Resultados de la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad

En este apartado, se especificará el número total de documentos obtenidos en la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad del tratamiento con el medicamento A en pacientes con la enfermedad B. Asimismo se indicará el número de documentos localizados en cada una de las bases de datos. Los datos se presentarán mediante un diagrama de flujo:

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios



En el Anexo III, se explicitarán los motivos de exclusión de los estudios de la revisión sistemática.

Descripción de los documentos incluidos en la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Este apartado se estructurará en los siguientes subapartados:

Síntesis cualitativa de los estudios incluidos en la revisión sistemática

En este subapartado se indicará el número de estudios incluidos en la revisión sistemática, el diseño y comparador (en el caso de ECAs).

En el caso de que se hayan seleccionado estudios con distinto diseño, se presentarán los estudios según el nivel de evidencia de los mismos, de mayor a menor nivel de evidencia.

Calidad de los estudios

Este subapartado tiene por objetivo describir, de forma detallada, la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática. Se recomienda:

- Especificar si se describe el método utilizado para la asignación aleatoria de los pacientes a los tratamientos.
- Especificar si los estudios son doble ciego o si el diseño es abierto.
- Especificar si el análisis estadístico de eficacia se realiza por ITT.
- Describir si las características basales están balanceadas entre los grupos de tratamiento.
- Describir otras cuestiones que pudieran influenciar la calidad de los estudios.
- Especificar si se indican las pérdidas de pacientes durante el seguimiento.

Características de los estudios incluidos

Se realizará la comparación de los diferentes estudios y se señalarán los aspectos clave.

Se incluirá el tipo de estudio (no inferioridad, equivalencia o superioridad, multicéntrico o unicéntrico, abierto, cegado), tamaño muestral, duración del tratamiento y seguimiento, variables evaluadas, tipo de análisis. La información anterior podrá indicarse en una tabla resumen (ver Tabla 3).

Adicionalmente se incluirá una comparación de los criterios de inclusión y de exclusión de los diferentes estudios donde se indicarán las diferencias relevantes.

Características de la población

Es necesario indicar todas las características basales relevantes en las poblaciones a estudio y especificar si se observan diferencias entre los grupos de tratamiento en cada ECA así como reflejar las diferencias en las características basales entre los distintos estudios incluidos. La información anterior podrá indicarse en una tabla resumen (ver Tabla 4).

Tabla 3: Características de los estudios incluidos											
Estudio Referencia	Diseño/ tipo de estudio	Calidad	n	Intervención	Comparador	Variables resultado primarias	Variables resultado secundarias	Tipo de análisis	Tiempo de seguimiento	Pérdidas	Criterios de inclusión
Estudio 1											
Estudio 2											
Estudio 3											
Estudio 4											

Tabla 4. Características basales de los pacientes de los ECAs incluidos en la revisión sistemática								
Estudio	**Estudio 1**		**Estudio 2**		**Estudio 3**		**Estudio 4**	
Tratamiento (n)	A	B	A	B	A	B	A	B
Variable 1 (unidad de medida)								
Variable 2 (unidad)								
Variable 3 (unidad)								
Variable 4 (unidad)								
Variable x								
A: grupo experimental. B: grupo control.								

Características de la intervención

Se especificarán los comparadores y el número de ensayos realizados con cada comparador, así como cualquier detalle relevante relacionado con la dosis, administración y/o posología, etc. Igualmente, se sugiere destacar cualquier diferencia entre los ensayos e indicar el rango de duración de tratamiento de los ensayos.

Resultados de eficacia

En este apartado se realizará la síntesis de la evidencia por orden de relevancia clínica de las variables de resultado. Las variables de resultado podrán presentarse inicialmente para la población global y, posteriormente, según subgrupos. Se sugiere elaborar una tabla para cada variable de resultado (ver Tabla 5).

Tabla 5. Resultados de la variable 1 en pacientes con la enfermedad de estudio							
Estudio Referencia	**n grupo experimental**	**n grupo control**	**Resultado Intervención**	**Resultado Comparador**	**RAR / OR / HR/ Diferencia de medias (IC 95%)**	**p**	**NNT (IC 95%)**

Resultados de seguridad

Este apartado se desarrollará a partir de la información URL los estudios que cumplen los criterios de inclusión especificados en la metodología. Además, el Centro de Farmacovigilancia Andaluz, proporcionará la información de seguridad disponible procedente de las bases de datos europea y americana de evaluación de reacciones adversas (*EudraVigilance y Medwatch*) (26-27).

La presentación de las variables de eventos adversos podrá realizarse por categorías, por ejemplo: variables de resultados analíticos de laboratorio, síntomas indicados por el paciente. También podrán presentarse según la clasificación basada en aspectos fisiopatológicos y anatómicos.

En los casos en los que sea posible, se recogerán preferentemente las variables medidas con criterios estandarizados y con escalas comúnmente aceptadas [*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)] (38) para evitar las diferencias entre la definición de las variables en los distintos ECAs que dificultan la síntesis de resultados.

Se indicará la frecuencia y la gravedad de los eventos adversos.

Se podrá elaborar una tabla resumen de los resultados de cada variable en los estudios (ver Tabla 6).

Tabla 6. Efectos adversos del medicamento evaluado en la enfermedad B

Estudio Referencia	Seguimiento	n	Efectos adversos en el grupo de intervención	Efectos adversos en el grupo comparador	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNH (IC 95%)

Síntesis cuantitativa de los estudios incluidos en la revisión sistemática (análisis de novo realizados en el informe)

En este apartado se presentarán los resultados de los metanálisis de novo de cada variable tras haber indicado previamente en la sección correspondiente los resultados de cada ECA. Igualmente, los resultados de las comparaciones indirectas de novo realizadas se indicarán tras haber presentado previamente en la sección correspondiente los resultados de cada ECA que evalúe el tratamiento experimental frente al grupo control común.

Se detallarán la presencia (o ausencia) de diferencias entre los estudios.

Los resultados de las comparaciones indirectas se indican en una tabla. A continuación se indica un formato genérico (Tabla 7).

Tabla 7. Comparaciones indirectas ajustadas

Variables	RR (IC 95%)/ OR (IC 95%) Diferencias de Medias (IC 95%)

Resultados de la revisión de la información aportada por la industria farmacéutica

En este apartado se describirá la información aportada por la industria. Si esta información no cumple los criterios de inclusión se justificarán los motivos. La información relevante aportada se sintetizará y discutirá en el apartado correspondiente.

Discusión

En este apartado se discutirán los resultados de la síntesis de los estudios incluidos, siguiendo el orden en que se presentaron en el apartado de método, resultados y conclusiones.

Eficacia

Se sugiere:

- Discutir la relevancia clínica de los resultados y su validez externa.
- Señalar, entre otros aspectos, posibles datos contradictorios y motivos si los hubiera, así como si se detecta información no proporcionada y cualquier otro aspecto metodológico que afecte a la interpretación de los datos (análisis de subgrupos, tratamiento de los datos no disponibles, etc.).
- Indicar si los márgenes de no inferioridad o equivalencia son aceptables clínicamente.
- Discutir las implicaciones de los sesgos y las diferencias en el diseño de los estudios, población, intervención y resultados.
- Destacar las consecuencias que se puedan derivar de las diferencias en la población entre los diferentes ensayos.
- Discutir si la relación entre variable subrogada y variable final clínicamente relevante ha sido demostrada en esa enfermedad y comentar el nivel de evidencia y el grado de incertidumbre asociados al uso de la misma.
- Indicar si el comparador es el *gold standard* (comparador activo adecuado). En el caso de que no lo sea, especificar la selección del mismo.

Seguridad

Se recomienda:

- Destacar las precauciones y advertencias indicadas en la ficha técnica y relacionarlas con los estudios analizados, si es posible.
- Discutir los EAs y EAGs incluidos en los estudios y la tasa de retiradas debida a EAs. Se especificará de forma clara si los datos comentados pertenecen a los ECAs o a estudios con otros diseños.
- Comparar los resultados de seguridad con los resultados de eficacia para obtener una valoración global de la intervención (evaluación beneficio/riesgo).

Comparación con otro tipo de documentos

Se incluirá la comparación de los resultados obtenidos en esta revisión con los obtenidos en otras revisiones sistemáticas, metanálisis e informes elaborados por agencias independientes, si los hubiere. Además, se sugiere hacer referencia a los ECAs en desarrollo (39).

Limitaciones de la revisión sistemática de eficacia y seguridad

Se incluirán aspectos no resueltos y cuestiones relacionadas con la revisión sistemática. Algunos ejemplos son:

- “Puntos débiles” del informe.
- “Lagunas” en la evidencia disponible.

Parte 2: Evaluación de la eficiencia

Análisis fármaco-económico e impacto presupuestario

El análisis económico de cualquier intervención sanitaria debe ser siempre posterior a la demostración de la eficacia y/o efectividad clínica comparativa de la misma. En función de los resultados de dicha demostración se realizará un tipo u otro de análisis de evaluación económica. Pueden darse cinco casos posibles:

1) Que la revisión sistemática de eficacia y seguridad concluya que la relación beneficio/riesgo en comparación con la alternativa o alternativas seleccionadas demuestre que no existen diferencias entre las alternativas comparadas. En este caso se realizará un análisis de minimización de costes.

2) Que la revisión sistemática de eficacia y seguridad concluya que la relación beneficio/riesgo en comparación con la alternativa o alternativas seleccionadas sea positiva y además que el precio del nuevo fármaco sea mayor, para lo cual se realizará un análisis coste-efectividad o un análisis coste-utilidad incremental si los datos lo permiten.

3) Que la revisión sistemática de eficacia y seguridad concluya que la relación beneficio/riesgo en comparación con la alternativa o alternativas seleccionadas sea positiva y además que el precio del nuevo fármaco sea menor, para lo cual se describiría de forma razonada la no idoneidad de realizar ningún análisis pues se trataría de una alternativa más económica y con mejor resultado clínico.

4) Que la revisión sistemática de eficacia y seguridad concluya que la relación beneficio/riesgo en comparación con la alternativa o alternativas seleccionadas sea negativa y además que el precio del fármaco sea mayor, para lo cual se describiría de forma razonada la no idoneidad de realizar ningún análisis pues se trataría de una alternativa más cara y con peor resultado clínico. Podría plantearse en esta situación un análisis de impacto presupuestario de desinversión si el fármaco está en uso.

5) Que la revisión sistemática de eficacia y seguridad concluya que la relación beneficio/riesgo en comparación con la alternativa o alternativas seleccionadas sea negativa y además que el precio del fármaco sea menor, para lo cual se realizarán análisis coste-efectividad o coste utilidad incrementales si lo datos lo permiten indicando el sacrificio clínico que conllevaría el ahorro en costes.

Objetivos

Se establecerán dos categorías de objetivos.

Realización de un análisis fármaco-económico:

Para establecer la relación entre los beneficios clínicos del medicamento y sus costes frente a la alternativa o alternativas de comparación elegidas.

Realización de un análisis de impacto presupuestario:

Para analizar y determinar cómo se verá afectado el Sistema Sanitario Público de Andalucía, en términos financieros, por la introducción del nuevo medicamento.

Estos objetivos podrán desagregarse en principales y secundarios. Los principales irán dirigidos a la población global de estudio (pacientes para los que está indicado el fármaco) y la intervención (fármaco que se está evaluando) respecto al tratamiento de referencia elegido como comparador o comparadores, en términos similares a los utilizados para la evaluación de la eficacia y seguridad.

Los objetivos secundarios estarán relacionados con los diferentes grupos de pacientes, diferentes comparaciones de intervenciones o diferentes medidas de resultado considerados en la evaluación de la eficacia y seguridad.

Metodología

A continuación se describen los subapartados de este epígrafe y las acciones a llevar a cabo en cada uno que se establecerán para cada una de las categorías de objetivos consideradas.

Análisis fármaco-económico

Se realizarán dos abordajes principales: revisión sistemática de la literatura económica y análisis de la información proporcionada por la industria. Estos podrán ser enriquecidos con otras aproximaciones al coste-efectividad.

Revisión sistemática de la literatura económica

Formulación de la pregunta

La pregunta se formulará según formato PICO (D), en la forma establecida en el apartado de evaluación de la eficacia y seguridad, con la precisa adaptación a los requerimientos de la búsqueda de información de carácter económico, especialmente en lo relativo a las variables de resultado.

Definición de la estrategia de búsqueda

Se establecerán, para las bases de datos que así lo requieran (MEDLINE y EMBASE), de acuerdo con el Servicio de Documentación e Información de la AETSA. La estrategia de búsqueda formal se reflejará en el anexo correspondiente (Anexo VI). En el resto de bases de datos, las búsquedas se realizarán con lenguaje libre o utilizando los términos controlados propios de cada una de ellas.

Definición de los criterios de inclusión y exclusión.

Los criterios de inclusión estarán basados en la pregunta de investigación formulada, y se determinará asimismo el diseño de los estudios incluidos, normalmente las revisiones sistemáticas de estudios de evaluación económica, evaluaciones económicas de tipo minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad o coste-beneficio e informes de evaluación de tecnologías sanitarias con información económica.

Las búsquedas no se limitarán por idioma, si bien el resumen de los documentos deberá estar en inglés, francés, italiano o español.

Con carácter general se excluirán las revisiones narrativas, cartas, comentarios o editoriales.

Ejecución de la búsqueda

Se realizará con el apoyo del Servicio de Documentación e Información de la AETSA. Se especificarán todas las bases de datos y fuentes consultadas que, al menos, comprenderán: *The Cochrane Library, Clinical Evidence, UptoDate*, Bases de datos del *Center for Reviews and Dissemination* (CRD), ECRI, *Drug Effectiveness Review Project* (DERP),

Hayes TEC (*Technology Evaluation Center*), MEDLINE, EMBASE, PUBMED HEALTH y EuronHeed. Además, podrán realizarse búsquedas en otros sistemas de información WOK (*Web of Knowledge*), WHO-CHOICE, *Institute for Health Economics* (IHE) y *Cost-Effectineveness Registry* (CEA) y la página web del NHS. Estas búsquedas podrán completarse con consultas a *Google Schoolar*.

Podrán realizarse búsquedas complementarias con base en las referencias de los documentos recuperados en la búsqueda inicial.

Selección y lectura crítica de los estudios

La selección primera de los artículos se realizará por título y resumen. Los documentos seleccionados recuperados a texto completo serán valorados de nuevo para su inclusión según los criterios de selección previamente establecidos. Los documentos finalmente aceptados se valorarán críticamente. Para dicha evaluación crítica se utilizará preferentemente el listado de comprobación propuesto por el grupo español del *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) (40) (Ver anexo VII).

Análisis de la información proporcionada por la industria.

En respuesta a la petición realizada por AETSA a la industria, ésta podrá remitir la información de contenido económico que estime oportuna. Se analizarán los artículos de evaluación económica publicados y las evaluaciones económicas y modelos farmacoeconómicos que hayan sido elaborados por la misma. Se dejará constancia de toda la información remitida, sea o no posteriormente considerada.

Artículos de evaluación económica aportados por la industria.

Se comprobará si han sido identificados en la revisión sistemática de la literatura realizada por la AETSA. En caso negativo, se analizarán de forma crítica de acuerdo a lo señalado anteriormente e incorporados en el apartado correspondiente.

Modelos fármaco-económicos

Entendidos los modelos como la aplicación de métodos cuantitativos para la toma de decisiones bajo condiciones de incertidumbre, se analizará su calidad de acuerdo preferentemente a la guía establecida por Sculpher *et al*. (41). Si se considerase conveniente podría realizarse una adaptación del modelo aportado por la industria.

Otras aproximaciones al coste-efectividad

En ocasiones, no existe información sobre la efectividad de las intervenciones sanitarias en términos de variables finales, por lo que no resulta posible calcular ratios de coste por AVAC o AVG y, por tanto, no pueden realizarse referencias a umbrales. En estos casos podrán realizarse aproximaciones al coste efectividad utilizando cálculos relativos a variables intermedias o subrogadas con base en los resultados de la revisión sistemática de eficacia y seguridad realizada.

Análisis de impacto presupuestario.

En la medida de lo posible se utilizarán datos epidemiológicos propios del contexto de la Comunidad Autónoma de Andalucía.

Se considerarán los costes netos que, para el Sistema Sanitario Público de Andalucía, tendría la incorporación o retirada de un medicamento. El coste considerado de los medicamentos será el PVL + IVA según lo indicado en el BOJA num. 210 de 27 de octubre de 2005 (42), y deberá tenerse en consideración el coste de administración de los mismos. A los efectos de determinación de otros costes se acudirá a la información proporcionada por el sistema de contabilidad analítica del SAS, COANhyd, a datos proporcionados por los servicios y centros sanitarios del SSPA, o bien atendiendo a los precios públicos publicados en la Orden de 14 de octubre de 2005 por la que se fijan los precios públicos de los servicios prestados por centros dependientes del SSPA. Además podrán considerarse otras fuentes de costes procedentes de bases de datos de costes específicas como Soikos e Oblikue o información procedente de la literatura. En cualquier caso, deberá explicitarse la procedencia de la información de costes utilizada.

El análisis de impacto presupuestario habrá de estar acorde con los análisis de subgrupos que se hayan planteado en el análisis de la efectividad comparada del medicamento, así como con los comparadores utilizados.

Se incluirán los análisis de sensibilidad y distintos escenarios en función de las variables más significativas.

Resultados

Como norma general, los resultados obtenidos en los distintos análisis se presentarán en forma de tabla y simplificados de forma que se facilite su fácil e inmediata comprensión, permitiendo visualizar claramente los escenarios y comparaciones efectuadas.

Análisis fármaco-económico

Resultados de la revisión sistemática de la literatura económica

Resultados de la búsqueda

Se especificará el número total de documentos obtenidos en la búsqueda bibliográfica de eficacia y seguridad de la intervención analizada, indicándose el número de documentos localizados en cada una de las bases de datos.

Los documentos seleccionados podrán ser agrupados según características relevantes, y se añadirán las referencias completas.

Se presentará un diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos.

En un Anexo se detallarán los documentos rechazados y el motivo de exclusión (Anexo VIII).

Descripción de los documentos seleccionados y síntesis de la información

Se describirá la calidad de los estudios incluidos en la revisión sistemática evaluada según la lista de comprobación propuesta por CASPe para evaluaciones económicas.

Se realizará una tabla descriptiva (ver Tabla 8) con las características más relevantes de los estudios que, al menos, deberá incluir para cada referencia incluida el tipo de estudio, el país, la moneda y año, la perspectiva del análisis, la población o cohorte, las alternativas comparadas, la tasa de descuento utilizada y la presencia o ausencia de análisis de sensibilidad.

Se elaborará una tabla resumen de los resultados de los estudios y de las principales características que permitan interpretar adecuadamente los mismos (ver Tabla 9). En la medida de lo posibles se dividirán en resultados clínicos, resultados económicos y resultados combinados coste-efectos.

Tabla 8. Resumen descriptivo de los estudios incluidos en la revisión de eficiencia							
Estudio País	Tipo de estudio	Moneda Año	Intervenciones comparadas	Población	Tipo modelo Horizonte temporal	Tasa descuento	Análisis de sensibilidad
Estudio 1							
Estudio 2							
Estudio 3							
Estudio 4							

Tabla 9. Principales resultados de coste efectividad/coste utilidad de los estudios incluidos en la revisión de eficiencia.						
Estudio	Alternartiva	Coste	Efectividad AVAC	Incremento coste	Incremento efectividad	RCEI
Estudio 1						
Estudio 2						
Estudio 3						
Estudio 4						

Análisis de la información proporcionada por la industria.

Se describirá la información aportada por la industria en forma de listado. Se detallarán los resultados de la valoración de la calidad de la información aportada, tanto de los documentos como de los modelos. Los documentos aportados no analizados previamente se incorporarán al apartado anterior, mientras que los modelos serán analizados y, en su caso, adaptados.

Se sintetizará la información aportada que sea relevante.

Otras aproximaciones al coste-efectividad

Podrán realizarse análisis basados en variables de resultados no finales en aquellos casos en que, la información de efectividad disponible no permita calcular AVACs y/o AVG, tales como coste incremental por caso evitado, coste incremental por evento evitado, coste por prueba o tratamiento evitado, etc.

Si la información obtenida lo permite podrán realizarse análisis de subgrupos.

Análisis de impacto presupuestario.

Se presentarán los cálculos realizados y las fuentes de los datos. Los resultados obtenidos se presentarán en tablas de fácil lectura y deberán ser comentados.

Discusión

En este apartado se discutirán los resultados obtenidos para los objetivos perseguidos. Se sugiere:

- Prestar especial atención a la relevancia de los estudios, las limitaciones y cualquier aspecto que pueda afectar a su interpretación: sesgos, diferencias en el diseño de los estudios, población, intervención y resultados.
- Hacer mención expresa a los problemas metodológicos que supone la utilización de este tipo de ratios, en el caso de que se hayan realizado aproximaciones al coste efectividad no basadas en AVAC o AVG.
- Como norma general, no se repetirán datos ya presentados en el apartado “Resultados”.

Conclusiones de eficacia, seguridad y eficiencia

Conclusiones de eficacia y seguridad

Se resumirán las conclusiones de forma clara y concisa. No se reiterarán los resultados de cada variable. Sin embargo, deberán incluirse los principales resultados relacionados con las conclusiones globales.

Puede ser útil considerar la siguiente información en las conclusiones:

- Nivel de evidencia de los estudios. Se recomienda indicar:
  - Número y tamaño de los ECAs.
  - Calidad de los ECAs y limitaciones (relacionadas con la calidad que pueden afectar a la interpretación de los resultados).
- Resultados globales obtenidos. Se sugiere señalar:
  - Efectividad y seguridad del fármaco A en relación a los comparadores.
  - Relevancia clínica del beneficio obtenido con el fármaco A en relación a los comparadores.
- Aspectos no resueltos localizados o con insuficiente evidencia. Se ha de señalar:
  - Subgrupos relevantes en los que no se han identificado estudios.
  - Ausencia de estudios frente al comparador de referencia.
  - Subgrupos que más se podrían beneficiar del tratamiento.

Conclusiones de eficiencia

Se expondrá si el fármaco A, con respecto a la práctica habitual, resulta mejor/igual/peor opción que las alternativas consideradas, considerando las limitaciones encontradas.

Se podrá incluir el valor correspondiente al impacto presupuestario.

Referencias

Se incluirán las referencias empleadas para la elaboración del informe. Se sugiere citar la bibliografía según el modelo Vancouver (43,44).

A continuación se indican las referencias empleadas para la elaboración de la guía:

(1) Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Systematic Reviews. CRD's guidance for undertaking reviews in health care. York: CRD, University of York; 2009.

(2) Higgins JPT, Green S (editores). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 [updated March 2011] [Internet]. London: The Cochrane Collaboration; 2011 [consultado 29/05/2013]. URL http://www.cochrane.es /files/ handbookcast/Manual_Cochrane_510.pdf.

(3) Health Information and Quality Authority (HIQA). Guidelines for Evaluating the Clinical Effectiveness of Health Technologies in Ireland. [Internet]. Dublin: HIQA; 2011 [consultado 29/05/2013]. URL http://www.hiqa.ie/system/files/HTA-Clinical-Effectiveness-Guidelines.pdf

(4) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Guidelines for Authors of CADTH Health Technology Assessment Reports [Internet]. Ottawa: CADTH. June 2001 Revised May 2003 [citado 29/05/2013]. URL http://www.cadth.ca/media/pdf/ cadth_Authors_Guidelines.doc

(5) European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals v.3.0 [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. 1 March 2013. [consultado 29/05/2013]. URL http://www.eunethta.eu/ sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Model%20for%20Rapid%20REA%20of%20pharmaceuticals_final_20130311_reduced.pdf

(6) 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. February 2013. [consultado 29/05/2013]. URL https://5026.fedimbo.belgium.be/ sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Choice_of_comparator.pdf.

(7) European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). COMPARATORS & COMPARISONS. Direct and indirect comparisons. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. February 2013. [consultado 29/05/2013]. URLEuropean network for Health Technology Assessment. Febrero 2013. [Internet]. URL https://5026.fedimbo. belgium.be/ sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Direct and indirect comparisons.pdf

(8) European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals: Clinical Endpoints. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. February 2013. [consultado 29/05/2013]. URL https://5026.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Clinical endpoints.pdf

(9) European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used in relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Surrogate Endpoints. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. February 2013. [consultado 29/05/2013]. URL http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Surrogate Endpoints.pdf

(10) European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. Composite endpoints. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. February 2013. [consultado 29/05/2013]. URL http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Composite endpoints.pdf

(11) European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). LEVELS OF EVIDENCE. Internal validity of randomized controlled trials. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. February 2013. [consultado 29/05/2013]. URL http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Internal_Validity.pdf

(12) European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Applicability of evidence in the context of a relative effectiveness assessment. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. February 2013. [consultado 29/05/2013]. URL http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Applicability.pdf.

(13) 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. February 2013. [consultado 29/05/2013]. URL http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Health-related quality of life.pdf.

(14) European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA). Endpoints used for relative effectiveness assessment of pharmaceuticals. SAFETY. Final version [Internet]. Copenhagen: EUnetHTA. February 2013. [consultado 29/05/2013]. URL http://www.eunethta.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Safety.pdf

(15) Harbour R, Miller J, for the Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001;323:334-6.

(16) International Network of Agencies for Health Technology Assessment. [Internet]. URL http://www.inahta.org/

(17) The Cochrane Library. [Internet]. URL http://www.thecochranelibrary.com

(18) Centre for Reviews and Dissemination. CRD Databases (DARE, HTA, NHS EED). [Internet]. URL http://www.york.ac.uk/inst/crd/

(19) ECRI Institute. [Internet]. URL https://www.ecri.org/Pages/default.aspx

(20) Web of Knowlege. [Internet]. URL http://www.accesowok.fecyt.es/

(21) UpToDate. [Internet]. URL http://www.uptodate.com/online/content/search.do

(22) Clinical Evidence. [Internet]. URL http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/index.jsp

(23) European Medicine Agency. [Internet]. URL http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jsenabled=true

(24) US Food and Drug Administration. [Internet]. URL http://www.fda.gov/

(25) Micromedex®. [Internet]. URL http://www.thomsonhc.com/home/dispatch

(26) Base de datos europea de evaluación de reacciones adversas EudraVigilance: [Internet]. URL: http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index.asp

(27) MedWatch. [Internet]. The FDA Safety information and adverse event reporting program. URL: http://www.fda.gov/medwatch/index.html

(28) Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Methodology checklist 1: Systematic reviews and meta-analyses. Randomised controlled trials [Internet]. Edinburgh: SIGN. March 2004 [consultado 29/05/2013]. URL http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50annexc.pdf

(29) CASP España (CASPe). Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para la evaluación de ensayos clínicos [Internet]. CASPe. 2010 [consultado 29/05/2013]. URL http://redcaspe.org/drupal/?q=node/29.

(30) Vallvé C, Artés M, Cobo E. Estudios de intervención no aleatorizados. Med Clin. 2005; 125:38-42.

(31) von Elma E, Altmanb DG, Eggera M, Pocockd SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. Gac Sanit. 2008;22:144-50.

(32) Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (OSTEBA). Fichas de lectura crítica de la literatura científica FLC 2.0. Vitoria: Osteba. Departamento de Sanidad y Consumo del Gobierno Vasco. [consultado 29/05/2013]. URL http://www.lecturacritica.com /es/index.php

(33) Sofware Epidat 3.1. Análisis epidemiológico de datos tabulados. [Internet]. URL: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N3_T01.aspx?IdPaxina=62715

(34) Risk calculator. Scottish Intercollegaite Guidelines Network. [Internet]. URL: http://www.sign.ac.uk/methodology/index.html

(35) Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; 50:683-91.

(36) Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

(37) Canadian Agency for Drugs and Technologies (CADTH). User Guide. Indirect Treatment Comparison Software Application [Internet]. Ottawa: CADTH. March 2009. [consultado 29/05/2013] URL: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0462_ITC_User_Guide.pdf

(38) National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03 [Internet]. Bethesda: NCI. May 2009 [consultado 29/05/2013]. URL: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf

(39) Base de datos de ensayos clínicos. [Internet]. URL: http://clinicaltrials.gov/.

(40) CASP España (CASPe). Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura para evaluaciones económicas [Internet]. CASPe 2010 [consultado 29/05/2013]. URL: http://redcaspe.org/drupal/?q=node/29.

(41) Sculpher MJ, Fenwick E, Claxton K.. Assessing quality in decision analytic cost-effective models: A suggested Framework and example of application. Pharmacoeconomics. 2000;17:461-77.

(42) Boletín Oficial de la Junta de Andalucía. Orden de 14 de octubre de 2005 por la que se fijan los precios públicos de los servicios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. BOJA núm. 126 de 27/10/2005.

(43) International Committe of Medical Journal Editors (ICMJE). Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication [Internet]. Philadelphia: ICMJE; 2013 [consultado 29/05/2013]. URL http://www.icmje.org.

(44) Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 2007 - updated 2011 Sep 15 [consultado 29/05/2013]. URL http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine

Anexos

Anexo I. Estrategias de búsqueda de eficacia y seguridad

Anexo II: Calidad de los estudios de eficacia y seguridad.

Guía para evaluar revisiones sistemáticas (SIGN) (28) **Autor** (referencia)		
Sección 1: VALIDEZ INTERNA		
En una revisión sistemática adecuadamente realizada.		Los criterios se cumplen: • Adecuadamente • Parcialmente • No se cumple adecuadamente • No indicado • No aplicable
1.1	¿Se dirige el estudio a una pregunta claramente formulada? Valorar la pregunta en términos de: Paciente, Intervención y Resultados.	• Pacientes: • Intervención: • Comparador: • Resultados: • Diseño:
1.2	¿Incluye la revisión una descripción de la metodología empleada?	• Descripción de las bases de datos donde han realizado la búsqueda bibliográfica: • Se realizaron búsquedas en las bases de datos: • Período de inclusión: • Descripción de los criterios de inclusión: • Descripción de los criterios de exclusión: • Descripción del método de evaluación de la calidad de los estudios individuales seleccionados: • Descripción del proceso de selección de estudios: Comentarios:
1.3	¿La estrategia de búsqueda es suficientemente rigurosa para identificar todos los estudios relevantes?	• ¿Se describen las estrategias de búsqueda de cada una de las bases de datos consultadas?. • ¿Se indica que se realizó una búsqueda manual de artículos a partir de estudios relevantes?. • ¿Se indica que se realizó una búsqueda en registros de ensayos clínicos?
1.4.	¿Se analiza y se tiene en cuenta la calidad de los estudios incluidos? Valorar si se emplea alguna escala de calidad y si los estudios se evalúan de forma independiente por más de un revisor.	• La calidad metodológica de los ECAs se evaluó utilizando… • ¿Se indica si los estudios fueron enmascarados y anonimizados antes de la lectura crítica por una persona independiente? • ¿Se describe la concordancia entre evaluadores? • ¿Se indica la participación de un tercer evaluador en caso de discrepancias?
1.5	¿Las similitudes entre los estudios seleccionados son suficientes como para que sea razonable combinar los resultados? Valorar la heterogeneidad (si existe, ¿se intenta explicar? (análisis de sensibilidad, otros).	
Sección 2 EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	Capacidad del estudio para minimizar sesgos. Escala:++, +, ó -	**Sesgo de Publicación:** **Sesgo de Localización**: Sesgo de base de datos: Sesgo de citación: Sesgo de publicación múltiple: **Sesgo de inclusión:**
2.2	En caso de +, ó -, ¿en qué sentido podría afectar el sesgo a los resultados del estudio?	
Sección 3: DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO		
3.1	¿Qué tipo de estudios se incluyen en la revisión sistemática?	
3.2	¿El estudio te resulta útil para responder a tu pregunta? Resume las principales conclusiones del estudio e indica cómo contribuye a la resolución de la pregunta de investigación.	

Guía CASPe para evaluar ensayos clínicos (29)	**Título ensayo o autor/año**	**Título ensayo o autor/año**	**Título ensayo o autor/año**	**Título ensayo o autor/año**
VALIDEZ INTERNA. A: ¿Son válidos los resultados del ensayo?				
Preguntas de eliminación				
1.- ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?				
2.- ¿Es aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?				
3.- ¿Son adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?				
Preguntas de detalle				
4.- ¿Se mantienen ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?				
5.- ¿Son similares los grupos al comienzo del ensayo?				
6.- ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos son tratados de igual modo?				
VALIDEZ EXTERNA. B. ¿Cuáles son los resultados?				
7.- ¿Cómo de grande es el efecto del tratamiento?				
8.- ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?				
C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?				
9.- ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?				
10.- ¿Se tiene en cuenta todos los resultados de importancia clínica?				
11.- ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?				

Criterios utilizados para la valoración de cada uno de los ítems del cuestionario CASPe para estudios prospectivos	
Ítem	**Criterios de valoración**
Pregunta claramente definida	Se considera un bajo riesgo de sesgo cuando el estudio recoge de forma explícita cada uno de los siguientes aspectos: población de estudio, intervención realizada y resultados considerados. En el caso de que alguno de estos aspectos no esté suficientemente descrito, se considera este ítem como de alto riesgo de sesgo.
Asignación aleatoria de los grupos	Se consideran métodos adecuados (bajo riesgo de sesgo) para la asignación aleatoria, la aleatorización sistemática y oculta. No se considera adecuada (alto riesgo de sesgo) la asignación secuencial o de cualquier forma que no fuera sistemática y oculta. La falta de información sobre este aspecto se considera como “riesgo indeterminado”.
Seguimiento completo de los participantes	Se considera un seguimiento completo de los participantes (riesgo de sesgo bajo) cuando los pacientes son tratados en función del grupo inicial al que fueron asignados y son seguidos hasta la finalización del estudio. Se asigna un riesgo de sesgo elevado si el tratamiento es distinto al inicialmente asignado o el seguimiento es parcial.
Grado de cegamiento	Se califica este ítem como de “bajo riesgo” cuando se lleva a cabo el cegamiento de la población de estudio, de los clínicos, o del personal investigador. Se considera este ítem como de alto riesgo de sesgo cuando no se lleva a cabo el cegamiento de los pacientes, los clínicos o el personal investigador
Homogeneidad entre grupos	Se considera bajo riesgo para este apartado cuando no se hallan diferencias significativas entre ambos grupos de estudio para ninguna de las variables estudiadas. El riesgo de sesgo se califica como alto en el caso de que alguna de las variables analizadas entre los grupos es significativamente estadística. La falta de análisis de homogeneidad entre los grupos de estudio se considera como “indeterminada”.
Tratamiento homogéneo de los grupos	Se considera bajo riesgo de sesgo cuando no se especifican cambios en el tratamiento de los grupos a excepción de las pruebas de estudio y alto riesgo de sesgo cuando estos cambios son explícitos

Cuestionario TREND. Estudios de intervención no aleatorizados (30)		
	Número	**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).
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 (ejemplo: formación de bloques, estratificación, minimización). Inclusión de los métodos utilizados para reducir los sesgos potenciales por no haber distribuido la muestra de forma aleatoria (ejemplo: apareamiento).
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 (ejemplo: individuo, grupo o comunidad). Si la unidad analizada difiere de la unidad asignada en el estudio, qué método analítico se ha usado para controlar esta diferencia (ejemplo: ajustando las estimaciones del error estándar mediante el efecto de diseño o utilizando análisis multivariante).
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.

Cuestionario TREND. Estudios de intervención no aleatorizados (30) (continuación)		
	Número	**Descripción**
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). 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.
Flujo de Participantes	12	
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 (efect 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. 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.
Interpretación	20	
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.

Declaración Strobe . Puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales (31)		
	Número	**Descripción**
Título y resumen	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual. (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado.
Introducción		
Contexto/ Fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica.
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada.
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio.
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos.
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento. Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles. (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición. Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso.
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos.
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida.
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo.
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral.
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué.
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión. (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones. (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (*missing data*). (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento. Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles. (e) Describa los análisis de sensibilidad.
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados. (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase. (c) Considere el uso de un diagrama de flujo.

Declaración Strobe . Puntos esenciales que deben describirse en la publicación de estudios observacionales (31) (continuación)		
	Número	**Descripción**
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión. (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés. (c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total).
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición
Resultados principales	16	(a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos. (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos. (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante.
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo.
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo
*Proporcione esta información por separado para casos y controles en los estudios con diseño de casos y controles. Si procede, también de los grupos con y sin exposición en los estudios de cohortes.		

Plantilla de lectura crítica de Osteba para series de casos (32)	
1. REFERENCIA	Título del artículo Cita bibliográfica
2. ESTUDIO	Diseño Objetivos Periodo de realización Procedencia de la población Entidades participantes
3. REVISOR/ES	Nombre/s Fecha
4. PREGUNTA INVESTIGACIÓN	¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio? ¿Se define adecuadamente el efecto objeto de estudio? ¿Se define adecuadamente la exposición o factor de riesgo que se quiere estudiar? (sí/no/no sé) El estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida (muy bien/bien/regular/mal)
5. MÉTODO:	*¿Se describe el método de selección de los participantes? ¿Se especifican los criterios de inclusión? ¿Se especifican los criterios de exclusión? ¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos? ¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados? Anotar el número de pacientes no incluidos. ¿Se indican las causas por las que se no se incluyeron a estos pacientes? *¿Se indican las características de los pacientes no incluidos? ¿Se indica el número de participantes/grupo? ¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?
5.1. PARTICIPANTES	*¿Están bien descritas las características de los participantes? ¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés? (sí/no/no sé). Resumen: Los participantes seleccionados son adecuados (sí/no/no sé).
5.2. INTERVENCIÓN	¿Está bien descrita la intervención a estudio? *¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables? * ¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida? (sí/no/no sé). Resumen: ¿La intervención se aplica de forma rigurosa? (sí/no/no sé).
5.3. SEGUIMIENTO	¿Se indica el periodo de seguimiento? ¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número). *¿Se indican las características de las pérdidas? ¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos? ¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información? ¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos? (sí/no/no sé). Resumen: ¿El seguimiento es adecuado? (sí/no/no sé).
6. RESULTADOS	¿Hay una descripción detallada de los resultados? ¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales? ¿Se realiza un análisis estadístico adecuado? (sí/no/no sé) Los resultados del estudio están claramente descritos (muy bien/bien/regular/mal).

Plantilla de lectura crítica de Osteba para series de casos (32) (continuación)	
7. CONCLUSIONES	¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio? (sí/no/no sé) Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos y tienen en cuenta las posibles limitaciones del estudio (muy bien/bien/regular/mal).
8. CONFLICTOS DE INTERÉS	¿Se menciona la fuente de financiación? ¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés? (sí/no/no sé). Los conflictos de interés no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio. ¿Se cumple este criterio? (muy bien/bien/regular/mal).
9. VALIDEZ EXTERNA	Los resultados del estudio son generalizables a la población y al contexto que interesa. (muy bien/bien/regular/mal).
10. CALIDAD DE LA EVIDENCIA	Teniendo en cuenta tus respuestas a las 6 áreas que aparecen en esta pantalla, valora la calidad de la evidencia aportada por el estudio que has analizado. A modo de orientación, considera las siguientes sugerencias: • Calidad ALTA: La mayoría de los criterios se cumplen “muy bien” o “bien”. • Calidad MEDIA: Si el MÉTODO cumple “regular” o la mayoría de los criterios se cumplen “bien” o “regular”. • Calidad BAJA: Si el MÉTODO cumple ‘mal’ o la mayoría de los criterios cumplen “regular” o “mal”. • No clasificable: el estudio no aporta suficiente información para poder responder a las preguntas.

Anexo III. Motivos de exclusión de los estudios de eficacia y seguridad

Artículos excluidos por título y resumen

Motivo de exclusión	n
Población distinta a la población diana	
Intervención a dosis no recomendada o intervención distinta a la evaluada	
Comparador no adecuado	
Otras medidas de resultados	
Otros diseños	

Artículos excluidos tras la lectura del texto completo

Motivo de exclusión	n
Población distinta a la población diana	
Intervención a dosis no recomendada o intervención distinta a la evaluada	
Comparador no adecuado	
Otras medidas de resultados	
Otros diseños	

Anexo IV. Estudios en desarrollo

Especificar los estudios localizados en la base de datos de clinicaltrial.gov (39) que cumplen los criterios de selección de la revisión sistemática.

Anexo V. Estadísticos necesarios para la evaluación de los resultados.

A. Forma de presentar los resultados: Concepto NNT

Medidas absolutas:

- Reducción Absoluta del Riesgo (RAR).
- Número Necesario a Tratar (NNT).

Medidas relativas:

- Riesgo relativo del grupo tratamiento respecto al grupo control (RR, sobre 1).
- Reducción Relativa del Riesgo (RRR).
- *Odds ratio* (OR).

Forma de presentar los datos de eficacia de un ensayo clínico Ejemplo sobre resultados de supervivencia de un ensayo clínico en que el Grupo A corresponde al grupo intervención y Grupo B al grupo control		
Fórmula	**Terminología**	**Cálculo y resultado**
A	Riesgo (incidencia) grupo control o riesgo base	Ejemplo 20/100 = 20 % = 0,2
B	Riesgo (incidencia) grupo intervención :	Ejemplo 15/100 = 15 % =0,15
A - B	RAR (Reducción Absoluta del Riesgo o Diferencias de Riesgo o Riesgo atribuible)*	0,2-0,15 = 0,05
1 / (A-B)	NNT (Número Necesario a Tratar)	1/(0,2-0,15) = 20
B / A	RR (Riesgo Relativo o Razón de Riesgos)	0,15 / 0,20 = 0,75
B´/A´	OR (*Odds ratio*)	15/85 : 20/80 = 0,706
[(A-B) / A] x 100	RRR (Reducción Relativa del Riesgo) **	[(0,2-0,15) / 0,2] x 100 = 25% = 0,25
B´= casos/no casos grupo intervención: 15/85 = 0,176. A´= casos/no casos grupo control: 20/80 = 0,25.		

B. Cálculo del NNT

Se recomienda calcular el NNT del resultado principal y para cada subgrupo. Esto ayuda a delimitar los subgrupos de pacientes que más se pueden beneficiar de los efectos del medicamento y establecer las condiciones de uso.

El NNT, número necesario de pacientes a tratar para producir una unidad adicional de eficacia

El NNT es un dato fácil de obtener de los resultados de los ensayos clínicos, siempre y cuando la medida de eficacia venga expresada en forma de una variable categórica, forma que es cada vez más habitual en la presentación de resultados de los ECAs publicados. Por convención, el NNT se redondea al número entero siguiente.

Cálculo del número necesario de pacientes a tratar (NNT) El NNT es el inverso de la reducción del riesgo absoluto (1/RAR) y se puede calcular a partir de los resultados de eficacia de un ensayo clínico, aplicando una sencilla fórmula	
$NNT = \frac{100}{a-b}$	Resultados de un ensayo clínico: a: Porcentaje de pacientes del grupo tratado con el nuevo fármaco con resultados de eficacia (brazo experimental). b: Porcentaje de pacientes del grupo tratado con el fármaco de referencia con resultados de eficacia (brazo control). a-b: Reducción del riesgo absoluto (RAR) expresado en porcentaje.

Anexo VI. Estrategias de búsqueda de estudios económicos

Anexo VII: Calidad de los estudios económicos

Guía CASPe para evaluaciones económicas (40)	**Título trabajo o autor/año**	**Título trabajo o autor/año**	**Título trabajo o autor/año**
A: ¿Es válida esta evaluación económica?			
Preguntas de eliminación			
1. ¿Está bien definida la pregunta u objetivo de la evaluación?			
2. ¿Existe una descripción suficiente de todas las alternativas posibles y sus consecuencias?			
¿Cómo se evalúan costes y consecuencia?			
3. ¿Existen pruebas de efectividad, de la intervención o del programa evaluado?			
4. ¿Los efectos de la/s intervención/es se identifican y se valoran o consideran adecuadamente?			
5. ¿Los costes en que se incurre por la/s intervención/es se identifican, se miden y se valoran adecuadamente?			
6. ¿Se aplican tasas de descuento a los costes de la/s intervención/es? ¿y a los efectos?			
B. ¿Cuáles son los resultados?			
7 ¿Cuáles son los resultados de la evaluación?			
8. ¿Se realizó un análisis adecuado de sensibilidad?			
C. ¿Ayudarán estos resultados?			
9. ¿Sería el programa igualmente efectivo en tu medio?			
10. ¿Serían los costes trasladables a su medio?			
11. ¿Vale la pena trasladarlos a tu medio?			

Anexo VIII. Motivos de exclusión de los estudios económicos

Artículos excluidos por título y resumen

Motivo de exclusión	n
Población distinta a la población diana	
No se indican resultados económicos	
Otras medidas de resultados	
Otros diseños	

Anexo IX. Declaración de confidencialidad

Se espera de los componentes del grupo de trabajo y de los revisores del informe de evaluación, el respeto de los principales principios de conducta de la vida pública. Estos principios son integridad, objetividad, honestidad, generosidad, responsabilidad e iniciativa.

Los componentes del grupo de trabajo, los revisores y asesores deben firmar con la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA), un acuerdo de confidencialidad relativo a cualquier información que se considere confidencial. Los documentos e información confidencial no deben ser comentados con personas que no participen en el proceso de elaboración o revisión del informe de evaluación del medicamento.

D./D.ª _____, entiendo y acepto que:

Es mi responsabilidad ética respetar y mantener la confidencialidad de todas las discusiones y deliberaciones del grupo de trabajo y de cualquier otra información generada en relación al proceso de elaboración y revisión, del informe de evaluación.

He leído y he entendido la información anterior y mediante mi firma expreso mi acuerdo para el cumplimiento de los términos anteriores.

Fecha Firma

Declaración de Intereses

Todos los miembros del grupo de trabajo y los revisores externos han realizado una declaración de conflicto de intereses, mediante el formulario recogido a continuación.

Formulario de declaración de conflicto de intereses

Todas las preguntas formuladas a continuación hacen referencia a los tres últimos años y al indicar empresa farmacéutica y/o industria sanitaria interesan los conflictos en relación con el medicamento o medicamentos a evaluar y sus alternativas terapéuticas.

¿Está o ha estado trabajando en los últimos tres años para alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿en qué cargo? y ¿en qué empresa/s?

¿Ha aconsejado o aconseja directa o indirectamente a alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, ¿a quién y cuánto fue el importe que le otorgaron?

¿Ha recibido usted alguna beca por alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y cuál fue la cuantía de la beca?

¿Ha recibido usted honorarios de alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional por su participación en conferencias y seminarios, o por la escritura de artículos o editoriales?

Si la respuesta es sí, ¿quién le pagó y qué cantidad?

¿Ha recibido usted alguna remuneración económica o en bienes (equipos o viajes) por alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional, sin realizar un trabajo científico a cambio?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

Aparte de su trabajo, ¿ha recibido o recibe usted o la institución dónde usted desempeña su función soporte financiero para trabajos de investigación por parte de de empresas farmacéuticas o industrias sanitarias?

Si la respuesta es sí, ¿quién se lo otorgó y cuánto fue el importe?

¿Posee acciones o algún interés comercial en alguna empresa farmacéutica o industria sanitaria?

Si la respuesta es sí, ¿en qué empresa y cuál es el valor actual de sus acciones?

¿Algún familiar cercano (pareja o hijos) mantiene una relación de las citadas en las preguntas anteriores con alguna empresa farmacéutica, industria sanitaria u organización profesional?

Si la respuesta es sí, explicar las relaciones que presentan un conflicto de intereses potencial.

Por la presente confirmo mediante mi firma que he proporcionado todos los detalles requeridos de manera veraz. Además, otorgo el consentimiento para que se publique la información declarada de forma resumida, sin indicar los detalles específicos*.

Fecha: Firma:

* NOTA: No se consideran incluidas en la declaración de conflicto de intereses ni las ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos, ni la participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas.

AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)

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

www.juntadeandalucia.es/salud/AETSA

JUNTA DE ANDALUCIA