

# Modelo Metodológico para Protocolos de Evaluación rápida de medicamentos

---

**Proyecto de Cooperación Técnica**

**BID ATN/OC-13546-RG**

**Generación de Información para el Mejoramiento de la  
Eficiencia en la Gestión de Medicamentos de Alto Impacto  
Financiero.**

**HERNANDO GAITAN DUARTE- MARÍA XIMENA ROJAS-  
AURELIO MEJIA- MIGUEL DIAZ- XAVIER SANCHEZ- RODRIGO  
HENRIQUEZ- FRANCISCO BAÑUELOS - HERMAN SOTO**

**Julio 2015**

## Tabla de contenido

PRESENTACIÓN.....	4
1. INFORMACION GENERAL DEL PROYECTO .....	6
1.1. Título o nombre del proyecto de evaluación.....	6
1.2. Número de identificación: .....	6
1.3. Tipo de evaluación:.....	6
1.4. Entidad gubernamental que solicita la evaluación del medicamento o Tecnología en salud .....	6
1.5. Grupos actores o con interés en la tecnología a evaluar .....	6
1.6. Equipo de trabajo .....	7
1.7. Rol o funciones de los participantes.....	7
1.8. Declaración de conflictos de interés.....	7
2. PROTOCOLO .....	9
2.1. Antecedentes (Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología) .....	9
2.2. Alcance ET .....	9
2.2.1. Población: Población objeto de la tecnología.....	10
2.2.2. La intervención: Descripción y características técnicas de la tecnología .....	11
2.2.3. Comparación: Otras tecnologías disponibles para la indicación de interés .....	12
2.2.4. Resultados de salud que se esperan modificar con el uso de la tecnología.....	14
2.3. Objetivos de la ET .....	15
3. METODOLOGÍA.....	15
3.1. Evaluación de la efectividad y seguridad (evidencia científica) sobre la tecnología en evaluación en la condición de interés .....	16
3.2.1. Búsqueda de la evidencia .....	17
3.2.2. Otras fuentes de información.....	19
3.2.3. Selección de los estudios .....	22
3.2.4 Evaluación de la validez de los estudios seleccionados .....	23
3.2.5. Procesos de extracción de los datos.....	25

3.2.6. Métodos para resumir y sintetizar la información obtenida de los estudios.....	27
3.2.7 Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia de efectividad de la tecnología	28
4. REFERENCIAS.....	30
5. CRONOGRAMA .....	30
6. PRESUPUESTO .....	30
7. REFERENCIAS A CITAS EN ESTE DOCUMENTO .....	32
APENDICES .....	34
Apéndice 1. AGENCIAS Y ORGANIZACIONES CON TRAYECTORIA RELEVANTE EN LA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD. ....	34
ANEXOS .....	38
Anexo 1. Formato de conflictos de interés OMS .....	38
Anexo 2 Elementos de Evaluación por dominios para ET rápidas. ....	38
Anexo 3. Proceso de actualización de una RSL.....	38
Anexo 4.Instrumentos AMSTAR.....	38
Anexo 5. Instrumento de evaluación del riesgo de sesgo de los ECAs .....	38
Anexo 6. Escala de de New Castle –Otawa para estudios de cohorte .....	38
Anexo 7. Escala de de New Castle –Otawa para estudios de casos y controles.....	38

## **PRESENTACIÓN**

El proyecto de cooperación técnica BID ATN/OC-13546-RG tiene como uno de sus objetivos crear capacidades en la gestión eficiente de medicamentos de alto impacto financiero (MAIF) en los países participantes del mismo. Uno de los componentes de la gestión de los MAIF es la construcción de informes de evaluaciones de tecnología regionales que sean útiles a los países del proyecto, como un importante insumo para la toma de decisiones de cobertura por los Ministerios de Salud.

Para poder cumplir con el objetivo de que los informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ET) sean un bien regional se realizó una búsqueda de la literatura respecto de metodologías robustas para el desarrollo de ET que nos permitió encontrar la metodología regional que creó y que se desarrolla en la actualidad la red EUnetHTA de la comunidad europea. Este modelo se denomina “Modelo central de Evaluaciones de tecnología - ET (HTA core model disponible en: <http://www.eunetha.eu/hta-core-model>) y representa el marco metodológico para producir y compartir la información para la ET a través de la región Europea. El documento establece que para poder desarrollar ET regionales se requiere el cumplimiento de dos elementos: que sean relevantes para todos los países y que además la información sea transferible entre ellos.

Una vez conocido el proceso de desarrollo y la estructura y los términos de uso el Core model propuesto por EUnetHTA, por parte de la dirección técnica del proyecto, se presentó a los representantes de los Ministerios de Salud de los países del proyecto como también a los responsables locales del desarrollo de las ET como la mejor alternativa poder cumplir con los objetivos del proyecto regional. Esta decisión busca de tener un bien de los países del proyecto, unas evaluaciones útiles a los tomadores de decisiones de los diferentes países y en la construcción de capacidades regionales con el valor agregado de tener el potencial de hacer innovaciones tecnologías aplicables en otros países de la región en el futuro.

El HTA Core Model de EUnetHTA permite el desarrollo de informes de tecnología de todo tipo (rápidas, completas, de alcance centrado o amplio, etc.) que no sólo proveen información útil a los países de la red, sino que además permite el trabajo del personal de varios países constituyéndose realmente en un proyecto regional. En este modelo, evaluaciones rápidas de medicamentos, se caracterizan por tener cuatro dominios: 1) la condición en la que se usará la tecnología (o medicamento); 2) la tecnología propiamente dicha, 3) la seguridad y 4) la efectividad del uso de la tecnología en la condición en la que se usará. La información para

responder las preguntas relativas a estos dominios, también denominados elementos de evaluación proviene de la evidencia obtenida de investigación científica sólida, por lo que en teoría puede ser transferida de un escenario a otro de manera directa. Por otra parte los elementos de evaluación de estos cuatro dominios fueron sometidos a un proceso de adaptación al contexto regional por parte de cinco de los investigadores expertos en ET que hacen parte del proyecto por medio de un consenso informal. Los elementos que finalmente fueron incluidos se encuentran en el anexo 2 de este documento

Este documento contiene los lineamientos metodológicos que deben guiar la ejecución de las ET regionales “rápidas” de efectividad y seguridad de medicamentos en el proyecto de cooperación técnica BID ATN/OC-13546-RG, los cuales deben quedar claramente definidos en un protocolo para cada ET a realizar, lineamientos que han sido adaptados de los propuestos por Core Model propuesto de la EUnetHTA para desarrollar “informes rápidos de medicamentos” ver en: <http://www.eunethta.eu/outputs/new-application-hta-core-model-hta-core-model-rapid-relative-effectiveness-assessment-pharma> . A lo largo del documento se presentan ejemplos del contenido de cada una de las secciones para facilitar el entendimiento de las instrucciones. Estos ejemplos se basan en la evaluación del *trastuzumab en el manejo del cáncer metastásico de seno*.

En un documento independiente se encuentra la guía de contenidos de los “Informes de ET Rápidas de Medicamentos” que deben realizarse sobre la evaluación de tecnología ya terminada, el cual contiene modelo de tablas, flujogramas y demás documentación que se debe presentar como complemento del informe.

### **Contribución de los autores**

Gaitán H., Rojas MX. Diseñaron el guión de este documento y escribieron el primer borrador del mismo para revisión de los grupos técnicos representantes de cada país. Mejía A. H Díaz M. Sánchez X, Henríquez R. Bañuelos F, Soto H. realizaron comentarios sobre el documento y realizaron contribuciones sustanciales a sus contenidos. Gaitan H., Rojas MX., redactaron la versión final del documento y generaron la versión editada para publicación.

### **Cualquier referencia a este documento debe citarse como:**

Gaitan H., Rojas MX., Mejía A., Díaz M, - Sánchez X., Henríquez R., Bañuelos F. , Soto H. Modelo Metodológico para Evaluaciones Rápidas de Medicamentos. Proyecto de Cooperación Técnica BID ATN/OC-13546-RG. **Disponible en:** <http://omaif.ifarma.org/protocolo.html>

# MODELO DE CONTENIDOS DEL PROTOCOLO DE UNA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA RÁPIDA

---

## 1. INFORMACIÓN GENERAL DEL PROYECTO

Datos de identificación del protocolo.

### 1.1. Título o nombre del proyecto de evaluación

Informe rápido de Evaluación de tecnología sobre la efectividad y seguridad del [medicamento] para [indicación]

### 1.2. Número de identificación:

Incluir el número asignado por la coordinación técnica del proyecto. Contiene el nombre del país encargado de la Evaluación de tecnología (ET) y número consecutivo del documento  
Ejemplo: México (Mx) 1 Ecuador (Ec) 2 o Colombia (Col) 3.

### 1.3. Tipo de evaluación:

Describir que se trata de un informe rápido de evaluación de efectividad y seguridad de medicamentos.

### 1.4. Entidad gubernamental que solicita la evaluación del medicamento o Tecnología en salud

### 1.5. Grupos actores o grupos con interés en la tecnología a evaluar

Descripción de entidades gubernamentales, los fabricantes, ligas de pacientes, patrocinadores, sociedades científicas etc. que pueden estar interesados en la evaluación del medicamento esta tecnología.

**Ejemplo:** Si se desea realizar una ET rápida sobre el uso del trastuzumab en el Ca. Metastásico de seno, la información en este punto debe contener:

*Fabricante:* Laboratorios ROCHE

*Representantes de Pacientes:*

*Colombia:* FUNDAYAMA, Asociación de Apoyo a Mujeres con Cáncer de Seno Liga contra el cáncer (<http://www.fundayama.org.co/html/inicial.html>)

*México:* Asociación mexicana de lucha contra el cáncer (<http://www.amlcc.org/>)

Ecuador: Cruzada avon contra el cáncer de seno ecuador (<https://es-es.facebook.com/CruzadaAvonEcuador>)

SOLCA Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador (<http://www.solca.med.ec/>)

#### Asociaciones científicas

Instituto Nacional De Cancerología De Colombia  
(<http://www.incancerologia.gov.co/instituto>)

Instituto Nacional De Cancerología De México. (<http://www.incan.salud.gob.mx/>)

Asociación Colombiana de Hematología y Oncología (<http://www.smeo.org.mx/>)

Sociedad Mexicana De Oncología: (<http://www.smeo.org.mx/>)

Sociedad Ecuatoriana De Oncología

Nota: Esta sección deberá ser completada con los aportes de los coordinadores técnicos de los países colaboradores del proyecto

### **1.6. Equipo de trabajo**

Se sugiere que el equipo de trabajo de una ET rápida este conformado por el líder del proyecto (Epidemiólogo clínico, experto en metodología de investigación en salud o similar), dos asistentes (expertos en la búsqueda y apreciación crítica de la evidencia), un experto en el tema clínico de la evaluación (consultor permanente) y un experto metodológico o clínico de cada uno de los países del proyecto. Aquí se deben listar los nombres de los participantes (iniciar con el líder de la guía), su afiliación institucional y área de experticia.

### **1.7. Rol o funciones de los participantes**

Descripción de las responsabilidades o funciones que tiene cada uno de los participantes en la ET.

### **1.8. Declaración de conflictos de interés**

En esta sección se describen las situaciones de los investigadores o revisores que puedan ser percibidos como potenciales conflictos de interés. Se usará el formato de declaración de conflictos propuesto por la OMS que se encuentra anexo de este documento (ver Anexo 1); el formato diligenciado por cada evaluador debe hacer parte de los anexos al protocolo y al informe final de la ET.

## **Ejemplo:**

*Juan, Paramo, Institución “Centro de evaluación de tecnologías del Ecuador” (por la que participa, si aplica). Líder de la ET. Encargado de la selección del resto del equipo, interlocución con la entidad contratista y con los grupos de interés, responsable del contenido del protocolo y dar la fecha de cierre, asigna funciones a los demás miembros del equipo, participa en las reuniones de discusión y análisis de los resultados. Estará a cargo de la revisión y aprobación del informe final. Responsable del desarrollo de los dominios: el problema de salud y el uso actual de la tecnología, descripción de la tecnología y sus características y de la evaluación de la pertinencia de inclusión de los dominios: ética y aspectos organizacionales. No declara conflictos de interés (remitir al anexo del conflicto correspondiente).*

*Nombre, apellido, Institución por la que participa (si aplica). Rol dentro del grupo que hace la ET (Experto epidemiológico). Funciones (Participación en la elaboración del protocolo, interlocución con el experto en búsquedas, selección de los documentos a conseguir el texto completo revisión del conjunto de evidencia de seguridad y efectividad, elaboración de las tablas de evidencia, redacción y revisión del informe final). Declara tener acciones en una clínica de tratamiento de cáncer*

*Nombre, apellido, Institución por la que participa (si aplica). Roll dentro del grupo que hace la ET (Experto temático). Funciones (Participación en la elaboración del protocolo, apoyo para el contenido a incluir en los dominios: el problema de salud y el uso actual de la tecnología y descripción de la tecnología y sus características, participación en las reuniones de discusión y análisis de los resultados, redacción y revisión del informe final) Declara haber dado conferencias patrocinado por la compañía fabricante del productos para otro medicamento hace 5 años*

*Nombre, apellido, Institución por la que participa (si aplica). Roll dentro del grupo que hace la ET (Experto en búsquedas). Funciones (Participación en la elaboración del protocolo, búsqueda de la literatura requerida para diligenciar los dominios: el problema de salud y el uso actual de la tecnología y descripción de la tecnología y sus características, seguridad y efectividad. Consecución de los documentos completos requeridos, redacción y revisión del informe final). No declara conflictos de interés*

*Nombre, apellido, Institución por la que participa (si aplica). Roll dentro del grupo que hace la ET (Experto país 2 proyecto). Funciones (Participación en la elaboración del protocolo, apoyo para el contenido a incluir en los dominios: el problema de salud y el uso actual de la tecnología y descripción de la tecnología y sus características desde el punto de vista de la información local, participación en las reuniones de discusión y análisis de los resultados, redacción y revisión del informe final). No declara conflictos de interés*

*Nombre, apellido, Institución por la que participa (si aplica). Roll dentro del grupo que hace la ET (Experto país 3 proyecto). Funciones (Participación en la elaboración del protocolo, apoyo para el contenido a incluir en los dominios: el problema de salud y el uso actual de la tecnología y descripción de la tecnología y sus características desde el punto de vista de la información local,*



*participación en las reuniones de discusión y análisis de los resultados, redacción y revisión del informe final). No declara conflictos de interés*

## **2. PROTOCOLO**

### **2.1. Antecedentes (Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología)**

En esta sección se incluyen aspectos generales relacionados con la formulación del problema del medicamento a evaluar en términos de política pública (A discutir con la entidad que solicita la evaluación en la región)

Debe incluir:

- a. Los aspectos a evaluar
- b. El medicamento a evaluar
- c. La condición y si aplica los subgrupos de pacientes en quienes será aplicado el medicamento
- d. La causa de la solicitud evaluación de tecnología
- e. Problema de política pública a resolver

#### **Ejemplo:**

*El Ministerio de salud pública de Ecuador, país miembro del proyecto de bienes públicos regionales, solicita la evaluación de la seguridad y efectividad del trastuzumab en el tratamiento de pacientes con la condición cáncer de seno, en especial en el subgrupo de pacientes con Ca metastásico. Esta solicitud se deriva de que un grupo de pacientes con cáncer de seno ha solicitado la incorporación al plan de beneficios del medicamento trastuzumab para el tratamiento de los pacientes con cáncer de seno avanzado (metastásico). El ente rector nacional de salud de este país solicita que el medicamento en esta indicación sea evaluado como un proyecto regional, desde el punto de vista de sus beneficios y riesgos, para tener información que sea relevante como elemento a tomar en cuenta en la decisión sobre su inclusión en el listado de medicamentos cubierto por el sistema de salud del estado. Los otros países de la región consideran prioritaria la evaluación dado el potencial consumo de recursos que esta inclusión podrá generar.*

### **2.2. Alcance ET**

El alcance de la ET estará definido bajo la pregunta que se desea responder de acuerdo con la estructura PICO (de sus siglas en inglés: población de interés [population], intervención [intervention], comparadores [comparators], resultados [outcomes]).

### **2.2.1. Población: Población objeto de la tecnología**

Incluye la descripción de la población específica objeto de la tecnología, en términos de su condición de salud (condición para la cual se busca usar la tecnología), con énfasis en los posibles subgrupos de interés o sobre los cuales se deben tener consideraciones especiales al usar la tecnología. Debe dar información sobre: Cuál es la indicación propuesta de la tecnología en esta condición; cuál es frecuencia (incidencia – prevalencia)\* y mortalidad de esta condición en los países de la región que hacen parte del proyecto; cuál es el código en la clasificación internacional de enfermedades de la entidad, así como incluir palabras clave o los términos clave con que se identifica la condición en las bases de datos biomédicas.

Se pueden usar como fuentes de información: el reporte que entrega el fabricante o del distribuidor local para la aprobación del registro, búsqueda de guías de práctica clínica en la población objetivo y registros locales o regionales de morbilidad.

\* Nota: Esta sección deberá ser completada con los aportes de los coordinadores técnicos de los países participantes del proyecto.

#### **Ejemplo:**

*El carcinoma de seno es actualmente el cáncer más frecuente en la mujer en el mundo, con una incidencia estimada del 43.3 por 100.000 mujeres y una mortalidad de 12.9 x 100.000 para el 2012. Es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en el mundo con un 14% de la mortalidad. En la región, se presentan incidencias y una mortalidad similares, por ejemplo Colombia presenta una tasa de incidencia estandarizada por edad (ASR) de 35.7 x 100000 mujeres con una tasa de mortalidad específica ajustada por edad de 10.8x 100.000, en Ecuador la incidencia ajustada de 32.7 x 100.000 y la tasa de mortalidad específica de 10.3x 100.000 en tanto en México es del 35.3 x 100.000 y la tasa de mortalidad específica de 9,7x 100.000.<sup>1</sup>*

*Este cáncer se clasifica de acuerdo a la presencia o ausencia de la proteína llamada receptor 2 del factor de crecimiento epidémico humano (HER2). Los pacientes con HER2 positivo tienen peor pronóstico que los HER2 negativos<sup>2</sup> y se ha determinado que esta proteína es un marcador de recurrencia de la enfermedad ya que los pacientes con metástasis tienen sobre expresión de esta proteína. Hasta un 30% de los cánceres de seno tienen sobre expresión del receptor HER2. Del total de la mortalidad por cáncer de un 15 a un 20% se presenta en pacientes HER2 positivos<sup>3</sup>. Esta*

---

<sup>1</sup> Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers Cet al GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponible: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year. Tomado el 20 de Julio de 2014

<sup>2</sup> Cadoo KA, Fournier MN, Morris PG Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. .Q J Nucl Med Mol Imaging. 2013;57(4):312-21

<sup>3</sup> Boix-Perales H, Borregaard J, Jensen KB, Ersbøll J, Galluzzo S, Giuliani R, et al. The European Medicines Agency Review of Pertuzumab for the Treatment of Adult Patients With HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast

proteína se diagnostica mediante diferentes técnicas de biología molecular tales como inmunohistoquímica, o técnicas de amplificación del DNA (hibridización)<sup>4</sup>. De esta manera ésta proteína es objetivo terapéutico ya que su inhibición podría mejorar la supervivencia. Así han surgido los medicamentos anti HER2 entre los cuales se ha descrito el trastuzumab, que bloquean el receptor mediante anticuerpos, los cuales se han utilizado como manejo de primera línea o como coadyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer de seno metastásico con sobre expresión de la proteína HER2.

Código CIE-10: D059. Términos MeSH relacionados: Breast Neoplasm, Breast Cancer, HER-2 protein.

### **2.2.2. La intervención: Descripción y características técnicas de la tecnología**

En esta sección se debe dar cuenta de lo que se conoce actualmente sobre la tecnología en cuanto:

1. Cómo se define la tecnología, cuál es el código ATC, cómo actúa esta tecnología
2. Qué características tiene esta tecnología, cuál es mecanismo de acción
- 3.Cuál es la dosis recomendada, cuál es la forma de presentación
4. Cuáles son las ventajas potenciales con otros medicamentos de su clase (comparadores)
- 5.Cuál es el precio de venta oficial del medicamento en cada uno de los países.\*

Se puede usar como fuentes de información: reporte que entrega el fabricante o del distribuidor local para la aprobación del registro, otros informes de evaluaciones de tecnología. Se debe verificar que la tecnología cuente con la aprobación de comercialización del respectivo país para las indicaciones aprobadas o no aprobadas en las que se quiere evaluar

\* Nota: Esta sección deberá ser completada con los aportes de los coordinadores técnicos de los países colaboradores del proyecto

#### **Ejemplo:**

Denominación común internacional de la tecnología: Trastuzumab

Nombre comercial: Herceptin® producido por Laboratorios Roche en Colombia Ecuador y México

Grupo farmacológico: Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpo monoclonal, código ATC: L01XC03

¿Cómo se define la tecnología?: El trastuzumab es anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (Ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión y

---

Cancer: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. Oncologist. 2014;19(7):766-7

4 Breastcancer.org HER2 Status. Ver en: <http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/her2> . Tomado el 30 de Julio de 2014

*purificadas por cromatografía de afinidad e intercambio iónico incluyendo inactivación viral específica y procedimientos de eliminación.*

*¿Cómo actúa?: Mediante el bloqueo del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio I. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado Trastuzumab ha demostrado tanto en ensayos in vitro como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (ADCC). Se ha demostrado in vitro, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan HER2 si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2. (Herceptin® Ficha técnica del producto) <sup>5</sup>.*

*Indicación: Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo. Como primera línea: Trastuzumab más taxane <sup>6</sup>.*

*Dosis para el cáncer de mama metastásico: Pauta cada 3 semanas: La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio. Pauta semana: La dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 2 mg/kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio. (Herceptin® Ficha técnica del producto).*

*Palabras clave o Términos MeSH: trastuzumab, Antibodies, Monoclonal, Humanized*

### **2.2.3. Comparación: Otras tecnologías disponibles para la indicación de interés**

En esta sección se debe brindar información sobre las alternativas de tratamiento disponibles para tratamiento de la condición objeto de la tecnología. Identificar cuáles son los medicamentos actuales que se usan para la indicación de interés, definir si corresponden a la práctica habitual, si actualmente están incluidos en los planes de beneficios o si son cubiertos por el sistema de salud de los respectivos países. Se debe enfocar a la mejor alternativa disponible, y explicar por qué se selecciona ésta como comparador, mostrar sus ventajas y desventajas conocidas hasta el momento. Indicar a qué grupo farmacológico pertenecen, cuál es su código ATC y cómo actúa el comparador o comparadores seleccionados

Es importante tener en cuenta todos los posibles comparadores disponibles en la actualidad, que sean recomendados en las guías de práctica (GPC) de los países de la región o la que se siga

---

<sup>5</sup> Herceptin, INN-trastuzumab - Europa . Ficha técnica o resumen de las características del producto. Citado en Julio de 2014. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf).

<sup>6</sup> Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2014;32(19):2078-99.

en los países de la región más actualizadas de la literatura internacional, independiente del estado de su financiación en cada país. Para seleccionar los comparadores se recomienda tener en cuenta la práctica habitual de los respectivos países. En todo caso estos comparadores deberán ser discutidos con el experto clínico del grupo desarrollador de la ET (ya sea que figure asesor del grupo o como parte del mismo en la elaboración del protocolo).

### **Ejemplo:**

*La guía de la sociedad americana de Oncología Clínica de terapia sistémica para pacientes con cáncer de seno HER2 positivo avanzado recomienda como alternativas al trastuzumab como tratamiento de primera línea: pertuzumab más un taxane (paclitaxel o docetaxel) a no ser que haya contraindicación de utilizar taxanes.*

*Como segunda línea: trastuzumab emtansine (T-DM1). Si no ha recibido pertuzumab se podría ofrecer como segunda línea. Como tercera línea sugiere el uso de lapatinib más capecitabine, Otras posibles alternativas son: taxane (paclitaxel o docetaxel) o los inhibidores de las aromatasas (anastrozol, letrozole) Anthracycline o capecitabine <sup>7</sup>*

#### Mecanismo de acción de los comparadores

*Pertuzumab: anticuerpo monoclonal humanizado que actúa bloqueando la dimerización del Receptor HER2 y otros receptores HER tales como el HER1 (EGFR), HER3, and HER4. Tiene un mecanismo de acción diferente al trastuzumab ya que se unen en diferentes sitios de los epitopes<sup>8</sup>: puede ser utilizado en combinación con el trastuzumab o de manera independiente. Los taxanes son diterpenos producidos por plantas del género taxus que generan inhibición de la mitosis celular. Los inhibidores de las aromatasas: inhiben la acción de la enzima aromatasas. Actúan inhibiendo la producción de estrógenos. El Capecitabine es una prodroga que es convertida enzimáticamente del 5 fluoracilo. Las Anthracyclinas son un derivado del Streptomyces inhibidores la síntesis de DNA y RNA. El trastuzumab emtansine (T-DM1) es un agente que además del efecto del trastuzumab tiene un efecto citotóxico antimicrotubulo liberado dentro de las células blanco lleva a la generación del complejo HER2 – t-DM1a que se degrada en los lisosomas <sup>9</sup>.*

*Contexto de administración: Vía de administración: Infusión intravenosa. El tratamiento con los comparadores únicamente debe darse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y únicamente debe ser administrado por un profesional sanitario.*

---

<sup>7</sup> Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, Chandarlapaty S, Crews JR, Davidson NE, et al. Systemic therapy for patients with advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2078-99.

<sup>8</sup> Boix-Perales H, Borregaard J, Jensen KB, Ersbøll J, Galluzzo S, Giuliani R, et al. The European Medicines Agency Review of Pertuzumab for the Treatment of Adult Patients With HER2-Positive Metastatic or Locally Recurrent Unresectable Breast Cancer: Summary of the Scientific Assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Oncologist.* 2014;19(7):766-7

<sup>9</sup> Barok M, Joensuu H, Isola J. Trastuzumab emtansine: mechanisms of action and drug resistance. *Breast Cancer Res.* 2014 Mar 5;16(2):209

#### **2.2.4. Resultados de salud que se esperan modificar con el uso de la tecnología**

Descripción de los resultados primarios y secundarios a tener en cuenta con respecto a la efectividad y seguridad de la tecnología. Los resultados primarios son los resultados finales más importantes para el paciente desde el punto de vista clínico e involucran tanto los beneficios como los daños. En enfermedades que amenazan la vida, el resultado primario es la supervivencia a un tiempo dado y los eventos adversos serios y la morbilidad, mientras los resultados relacionados con la calidad de vida serán los resultados secundarios. En enfermedades que no amenazan la vida, la morbilidad y los resultados relacionados con la calidad de vida serán los resultados primarios. También son muy importantes los eventos adversos serios. Idealmente debe incluir la definición operativa de cada desenlace y la justificación de por qué se incluye (1).

Aquí el grupo desarrollador en conjunto con los expertos temáticos del grupo, y de la entidad que solicita la evaluación deberán identificar los desenlaces más críticos e importantes para la decisión de interés sobre las cuales se centrará la ET. Para esto se debe calificar la importancia relativa para cada desenlace en una escala de 9 puntos que va del 1 (no importante) al 9 (fundamental). La tabla 1. Muestra los rangos y el significado de cada uno de ellos en la priorización de desenlaces (tabla 1).

**Tabla 1. Criterios para la calificación de desenlaces a incluir en la ET**

<b>Criterio de calificación de desenlaces</b>	
<b>1 - 3</b>	<b>No importante</b> (no incluido en la evaluación con GRADE)
<b>4 - 6</b>	<b>Importante, más no fundamental</b> para toma de decisiones.
<b>7 - 9</b>	<b>Crítico, Fundamental</b> para toma de decisiones.

Nota: Para identificar las medidas de resultado o desenlaces a tomar en cuenta se recomienda consultar el Documento EUnethTA de desenlaces clínicos en evaluaciones rápidas de medicamentos (1) y las guías complementarias WP5 de los aspectos metodológicos para el modelo de evaluaciones rápidas de efectividad y seguridad de medicamentos (Methodological Guidelines for Rapid REA of Pharmaceuticals) (ver en: <http://www.eunethta.eu/eunethta-guidelines>).

#### **Ejemplo:**

*Resultados primarios*

*Sobrevivencia total a 1 o 2 años (Crítico)*

*Eventos adversos serios: Mortalidad debida a los medicamentos, cardiotoxicidad (Crítico)*

### Resultados secundarios

*Tiempo libre de progresión a 6 y 12 meses (Importante)*

*Calidad de vida (importante)*

*Recurrencia en el SNC (importante)*

*Otra toxicidad (importante)*

*Respuesta completa Regresión total o parcial de las lesiones metastásicas (importante)*

## **2.3. Objetivos de la ET**

Razón por la cual se elabora el informe de ET: por ejemplo para contestar una pregunta de política o planeación solicitada por la entidad gubernamental o razones de tipo estratégico en la región, por ejemplo control de precios o verificación de la capacidad de trabajo en equipo por las instituciones responsables en la región.

### **Ejemplo:**

#### Objetivos

- *Determinar los riesgos y los beneficios del uso del trastuzumab en el tratamiento del Ca de seno metastásico HER 2 positivo*
- *Aportar información sobre la efectividad y seguridad del trastuzumab en el tratamiento del Ca de seno metastásico HER 2 positivo para la toma de decisiones en relación con su posible inclusión en los planes de cobertura del Estado que solicitó la evaluación.*
- *Determinar la capacidad de los países del proyecto de bienes públicos regionales de trabajar en equipo en evaluaciones rápidas de medicamentos.*

## **3. METODOLOGÍA**

En esta sección del protocolo se debe definir la metodología para obtener y analizar la información de los dominios que se incluirán en esta ET en particular.

Para la evaluación rápida de efectividad y seguridad de medicamentos se tendrán en cuenta los dominios de:

1. El problema de salud y el uso actual de la tecnología
2. Descripción de la tecnología y sus características
3. La seguridad
4. La efectividad

Cada uno de estos dominios contiene una serie de tópicos y aspectos a considerar. Estos últimos son formulados como preguntas que deben ser respondidas de manera individual en una tarjeta o formato individual por pregunta. El conjunto de dominio, tópico y pregunta conforman un elemento de evaluación y se identifican por un código (2). Las preguntas a responder en cada uno de estos cuatro dominios se encuentran en el Anexo 2 a este documento el cual hará parte del informe una vez se complete la ET.

Nota: Se recomienda la lectura sobre los contenidos de estos cuatro dominios del modelo de evaluaciones rápidas de efectividad y seguridad de medicamentos (Methodological Guidelines for Rapid REA of Pharmaceuticals) disponible en ver en: <http://www.eunetha.eu/hta-core-model>) y las guías WP5 de los aspectos metodológicos para la interpretación y análisis de la información obtenida disponibles en: <http://www.eunetha.eu/eunetha-guidelines>.

### **3.1. Evaluación de la efectividad y seguridad (evidencia científica) sobre la tecnología en evaluación en la condición de interés.**

En esta sección se describen los pasos a seguir para lograr una adecuada estimación del efecto de la intervención respecto a los desenlaces de interés definidos en el alcance. Incluye la descripción de las búsquedas de la evidencia, tipo de estudios que se utilizarán para evaluar los diferentes dominios a incluir en el informe, la descripción del proceso de apreciación crítica de los estudios de efectividad y seguridad como también la definición de los procedimientos de síntesis de la información encontrada (Ejemplo: meta-análisis) que se usarán para obtener la mejor estimación del efecto de la tecnología en la condición de interés.

Los encargados de desarrollar las ET del proyecto pueden consultar el Manual de Búsqueda, síntesis y evaluación de Evidencia que soporta las ET, en el cual se hace una descripción detallada de todos estos pasos, disponible en: <http://omaif.ifarma.org>



### **3.2.1. Búsqueda de la evidencia**

En esta sección se hace una descripción completa de los términos que se usarán para identificar la evidencia en cada fuente de información descrita en el paso anterior.

Para evaluar la eficacia y seguridad de la tecnología de interés, inicialmente se debe tratar de identificar estudios agregativos como revisiones sistemáticas (RS) de intervenciones, en caso de no disponer de RS, se recurre a estudios primarios que evalúan intervenciones, partiendo por la identificación de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y como última opción, solo en casos en los que no hay ECAs disponibles y es muy difícil que se pueda disponer de ellos se utilizan los estudios no aleatorizados como evidencia de efectividad (tipo estudios de cohortes o de casos y controles). Por otra parte para evaluar la seguridad de medicamentos, sobre todo cuando la frecuencia de los efectos adversos es menor al 5% pero en especial cuando son menores al 1% será necesario recurrir estudios no aleatorizados u estudios observacionales de seguimiento a largo plazo tipo cohortes o casos y controles.

Para lograr una búsqueda de evidencia eficiente respecto a la efectividad y seguridad de los medicamentos y que cuente con un balance de especificidad y sensibilidad, se debe iniciar por una estrategia amplia pero enfocada a la condición de interés y medicamento de interés. En este sentido, los expertos temáticos del grupo desarrollador de la evaluación de tecnología deben proporcionar la información necesaria para identificar los términos clave de búsqueda (lenguaje natural), correspondientes a la condición clínica de interés (población blanco) y a la tecnología a evaluar. Con este insumo se debe diseñar una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado (términos MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre (variaciones ortográficas, plurales, sinónimos, acrónimos y abreviaturas).(4)

A partir de la estrategia genérica, se deben adaptar estrategias de búsqueda para los diferentes recursos, empleando cuando sea posible, expansión de términos, identificadores de campo (título y resumen), truncadores, operadores booleanos y de proximidad. En el caso de las bases de datos de MEDLINE, EMBASE, CENTRAL y LILACS, éstas cuentan con filtros propios para búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis.

La búsqueda de RS y ECAs búsqueda se debe adelantar en las siguientes bases de datos:

MEDLINE

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

CENTRAL

<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/quick>

EMBASE

<http://embase.com>

LILACS

<http://lilacs.bvsalud.org/es/>

CRD (Centre for Reviews and Dissemination (University of York)

<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>

CINAHL

<http://www.aacn.org/wd/practice/content/cinahl.content?menu=practiceb>

Se sugiere también hacer búsqueda en los registros de ECAs (ver manual de evaluación de la evidencia)

Clinical trials.gov

<https://clinicaltrials.gov/>

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

<http://www.who.int/ictrp/en/>

EU Clinical Trials Register

[https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=HwFXEKcJT3zc07fBdEhlisz-QKzxnCZu\\_GE4UB5y8upbw1gcsj6w!102772165](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search;jsessionid=HwFXEKcJT3zc07fBdEhlisz-QKzxnCZu_GE4UB5y8upbw1gcsj6w!102772165)

En el escenario donde la búsqueda de información de seguridad no puede ser resuelta tras la búsqueda de estudios secundarios o en los ensayos clínicos seleccionados, la estrategia que parece ser más útil para identificar publicaciones importantes es adicionar, a la estrategia de búsqueda diseñada, los subencabezamientos (subheadings) relacionados con efectos adversos de la tecnología en evaluación (5). Los encabezamientos son herramientas que permiten enfocar un aspecto de interés dentro de un tema en particular (*Ejemplo: si se está interesado en la historia de la insulina, el encabezamiento más apropiado que aparece en la página del término MESH "insulin". puede verificarlo en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68007328>*).

De esta forma, una alternativa es utilizar los encabezamientos asociados a términos MeSH 'therapeutic use' (tu) y 'adverse effects' (ae) para MEDLINE y los encabezamientos asociados a términos Emtree 'adverse drug reaction' (ae) y 'drug toxicity' (to) para EMBASE. De esta forma, y como ejemplo, si se necesita evaluar la seguridad del antibiótico aztreonam y se recurre a MEDLINE bajo la plataforma de PUBMED para este propósito, se requiere ubicar el término MeSH de la tecnología en cuestión y adicionar los subencabezamientos correspondientes a seguridad, de la siguiente manera: ("Aztreonam/adverse effects"[Mesh] OR "Aztreonam/therapeutic use"[Mesh]).

Por otra parte también están disponibles los filtros del Grupo SIGN (ver en: <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html> ) y en el metabuscador OVID ver en: [http://libguides.sph.uth.tmc.edu/ovid\\_medline\\_filters](http://libguides.sph.uth.tmc.edu/ovid_medline_filters) ) en caso de disponer de este recurso. Éstas cuentan con filtros propios para búsqueda de revisiones sistemáticas y meta análisis, para ECAs y para estudios observacionales.

Bases de datos sugeridas para búsquedas de estudios de seguridad\_(ver manual de evaluación de la evidencia) European Medicines Agency

(<http://www.ema.europa.eu/ema/>)

(<https://eudravigilance.ema.europa.eu/highres.ht>)

The Uppsala Monitoring Centre spontaneous reporting database

(<http://www.who-umc.org>)

The SuRe Info database (Summarized Research in Information Retrieval for HTA)

(<http://vortal.htai.org/?q=sure-info>)

FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)

(<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/>)

También se deberá buscar en los sistemas de vigilancia de eventos adversos de los países participantes, información que debe ser completada con los aportes de los miembros del grupo pertenecientes a los países colaboradores del proyecto.

### **3.2.2. Otras fuentes de información**

Una fuente importante de estudios relacionados a la condición de interés y la tecnología en evaluación son las GPC y las ET realizadas previamente. Por lo cual los evaluadores deben

asegurar una búsqueda eficiente de este tipo de publicaciones. Con el objetivo de identificar evaluaciones de tecnologías en salud (ET) se debe recurrir a los repositorios electrónicos de ET (6), y para la identificación de guías de práctica clínica (GPC) se debe recurrir a las bases de datos de organismos elaboradores y compiladores de GPC, así como también a los repositorios de GPC y ET que se realicen en los países de la región que estén adelantando el proyecto (Ej: Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, Consejo de Salubridad General de México o Ministerio de salud Pública del Ecuador).

Para implementar las estrategias de los repositorios de GPC y ET disponibles, la búsqueda se debe efectuar rastreando palabras clave (población-condición de interés y tecnología a evaluar) mediante la herramienta “buscar” del navegador de internet de tales repositorios.

Para identificar GPC se debe recurrir a la mayoría de las siguientes bases de datos:

- Guidelines International Network (GIN) <http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library>
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).  
<http://www.nice.org.uk/guidance/cg/published/index.jsp?d-16544-s=2&d-16544o=1&d-16544-p=1&p=off>
- National Guideline Clearinghouse (NGC).  
<http://www.guideline.gov/browse/index.aspx?alpha=All>
- Nueva Zealand Guidelines Group (NZGG). <http://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).  
<http://www.sign.ac.uk/guidelines/published/numlist.html>
- American College of Physicians (ACP).  
[http://www.acponline.org/clinical\\_information/guidelines/guidelines/](http://www.acponline.org/clinical_information/guidelines/guidelines/)
- National Health and Medical Research Council (NHMRC).  
<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/subject/Clinical%20practice%20guidelines>
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI).  
[https://www.icsi.org/guidelines\\_more/guidelines\\_a\\_to\\_z/](https://www.icsi.org/guidelines_more/guidelines_a_to_z/)
- Canadian Medical Association (CMA)  
[http://www.cma.ca/index.php?ci\\_id=204497&la\\_id=1](http://www.cma.ca/index.php?ci_id=204497&la_id=1)
- GuíaSalud. <http://portal.guiasalud.es/web/guest/catalogo-gpc>

Para identificar ET se debe buscar en las agencias de ET listadas en el apéndice 1 de este documento y en la fuente de recursos adicionales de la Biblioteca Cochrane, disponible en: [http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cochrane\\_clhta\\_articles\\_fs.html](http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/cochrane_clhta_articles_fs.html) ].

Nota: Toda la información sobre la estrategia detallada de búsqueda en cada base de datos, los títulos obtenidos en las diferentes bases de datos, así como y el cuadro resumen de la información obtenida será dada como un anexo al informe final.

### **Ejemplo:**

*De acuerdo con la consulta al experto temático del grupo desarrollador, se han identificado los términos clave de búsqueda (lenguaje natural), correspondientes a la condición clínica de interés (población blanco) y a la tecnología a evaluar. Con este insumo se diseñará una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado (términos MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre (variaciones ortográficas, plurales, sinónimos, acrónimos y abreviaturas).*

*Términos Mesh de la condición: Breast Neoplasm, Breast Cancer, HER-2 protein, metastatic, recurrence*

*Términos asociados a la tecnología: trastuzumab, Antibodies, Monoclonal, Humanized.*

*A partir de la estrategia genérica, se adaptarán estrategias de búsqueda para los diferentes recursos, empleando cuando sea posible, expansión de términos, identificadores de campo (título y resumen), truncadores, operadores booleanos y de proximidad.*

*La búsqueda se hará en las siguientes bases de datos: MEDLINE, CENTRAL a través del meta buscador OVID. También se hará la búsqueda en: EMBASE (<http://embase.com>) y LILACS <http://lilacs.bvsalud.org/es/>*

*Para estas bases de datos se utilizarán filtros propios de cada uno de estos metabuscadores o bases de datos para búsqueda de revisiones sistemáticas y metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudio de cohorte si son necesarios (ver en: <http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html>)*

#### *Búsqueda en otras fuentes de información*

*Se hará búsqueda de alertas relacionados con el medicamento en las bases de datos de alertas a medicamentos de la FDA, EMA, MHRA y el gobierno australiano además de las entidades de control de medicamentos locales. También se llevarán a cabo estrategias de en los repositorios de Guías de práctica Clínica (GPC) e informes de ET disponibles. La búsqueda se efectuará rastreando las palabras clave (Breast Neoplasm, Breast Cancer, HER-2 protein, metastatic, recurrence, trastuzumab, Antibodies, Monoclonal, Humanized) mediante la herramienta “buscar” del navegador de internet de tales repositorios.*

### **3.2.3. Selección de los estudios**

Aquí se describen los criterios con los cuales se seleccionarán los estudios en los que se basará la ET. Los criterios están divididos por tipo de estudios, tipo de población, tipo de intervenciones evaluadas (7).

Respecto a tipo de estudios la selección de estudios inicialmente debe tender a identificar revisiones sistemáticas de literatura que hayan evaluado la pregunta de interés de la ET. Si no se identifican RSL debe pasar a seleccionar ensayos clínicos aleatorios (ECA)s basados en la misma búsqueda que se obtuvo con la estrategia diseñada.

Por otra parte en caso de que las RS identificadas estén desactualizadas (fecha de publicación mayor a tres años) se debe hacer la búsqueda específica de nuevos ECAs que cumplan con los criterios de selección propuestos por los autores de la RS seleccionada. Si se identifican ECAs elegibles se procederá a realizar la actualización del meta-análisis de los desenlaces de efectividad y seguridad definidos como prioritarios en esta ET. El anexo 3, presenta los lineamientos para el proceso de actualización de una RSL.

Para el dominio de seguridad se podrán incluir estudios no aleatorizados (quasi experimentos, estudios fase IV y estudios observacionales), en caso de no encontrar evidencia en las RS y los ECAs (6).

En este aparte también se debe describir el método que será utilizado para seleccionar los estudios, quién o quiénes y cómo se resolverán las diferencias etc. Existen varias modalidades descritas para esto, en este proyecto seguiremos la propuesta por Higgins y colaboradores (8) que consiste en que dos evaluadores de manera independiente revisen y seleccionen los títulos y solucionan las diferencias por consenso o mediante un tercer evaluador. Se sugiere que cada evaluador revise primero el título y verifique que contiene la población y la condición a estudio y si es posible describe el tipo de estudio. Los que no correspondan serán descartados para luego revisar el resumen de los que se han considerado aptos y para confirmación de la preselección y excluir las publicaciones duplicadas (9). Todos los documentos que se considera que cumplen con los criterios de selección se solicitan en texto completo para definir su inclusión final.

Este proceso debe quedar registrado en el diagrama PRISMA que consiste en un flujograma que incluya el número de títulos y resúmenes revisados, número de estudios con texto

completo revisados, número de artículos finalmente incluidos y número de artículos excluidos (8).

**Ejemplo:**

*Criterios de Selección trastuzumab en Ca metastásico de seno*

- *Tipo de estudios: para evaluación de efectividad del trastuzumab se incluirán en primera medida, revisiones sistemáticas publicadas en los últimos 15 años, en caso de no disponer de RS o requerir una actualización de la información contenida en ellas se incluirá ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 10 años. Para evaluación de la seguridad además de las RS y ECAs se buscarán estudios no aleatorizados y estudios clínicos fase IV.*
- *Tipo de población estudiada: pacientes con Ca de seno metastásico con receptores HER2 positivos*
- *Tipo de intervenciones evaluadas en los estudios: trastuzumab solo o en asociación otros quimioterápicos comparados con los quimioterápicos sin trastuzumab o con otros medicamentos (pertuzumab más un taxane (paclitaxel o docetaxel), lapatinib oral, taxane (paclitaxel o docetaxel) o los inhibidores de las aromatasas (anastrozol, letrozole) o Anthracycline o capecitabine., trastuzumab emtansine (T-DM1), Capecitabine o anthracyclines*

*Proceso para seleccionar la evidencia:*

*La selección se hará por dos revisores de forma independiente, las diferencias en la selección se resolverán por consenso. Primero se revisarán los títulos y en aquellos que contengan la población objetivo y la intervención a evaluar se revisará el resumen para verificar los comparadores y el tipo de diseño a incluir. Si es pertinente y cumple con los criterios de selección se solicitarán los textos completos.*

**3.2.4 Evaluación de la validez de los estudios seleccionados**

En esta sección se hace la descripción de los instrumentos que se usarán para evaluar la calidad metodológica y definir la validez de los estudios que soportarán la ET. Es además pertinente describir aquí brevemente el proceso que se realizará para esta evaluación quién o quienes lo harán, si alguien lo verificará, entre otros aspectos que los autores consideren relevante.

Se ha acordado utilizar el instrumento AMSTAR (10) para evaluar las RSL, el instrumento de riesgo de sesgos del manual metodológico de la Colaboración Cochrane (11) para evaluar los ensayos clínicos aleatorios y la escala de New Castle –Ottawa correspondiente para los estudios observacionales de cohorte (12) y de casos y controles. Una copia de estos instrumentos se incluyen en los Anexos 4 a 7 de este documento. El instrumento AMSTAR ha demostrado que puede diferenciar la calidad metodológica y el riesgo de sesgos de las RS (13) por lo que se

sugiere su uso. Este instrumento evalúa 11 criterios y se califica el número de criterios que cumple con relación al total.

La evaluación de la calidad metodológica con los instrumentos mencionados deberá ser hecha de manera independiente por 2 evaluadores. (6, 14)

Para definir la mejor RS (aquella en que se va a basar la efectividad y seguridad de la tecnología en evaluación) se sugieren los siguientes criterios:

- Evaluar la fecha de la última búsqueda de la literatura (idealmente no debe tener más de tres años)
- Revisar de nuevo que la pregunta (la población, las intervenciones, comparadores y desenlaces) sean pertinentes a la tecnología y condición de interés para la ET
- Seleccionar la RS con la más alta calificación con la escala AMSTAR. Por favor revise cuidadosamente que cumple favorablemente los ítems relacionados con: la selección de los estudios (ítem 2), la investigación no publicada (ítems 3 y 4 y 10) y el método utilizado para calificar la validez de los estudios primarios o la calidad metodológica de los mismos (ítem 7 y 8) y el método utilizado para el análisis (ítem 9) (14)

Los encargados de desarrollar las ET del proyecto pueden consultar ejemplos del uso de estas herramientas en el “Manual de búsqueda, síntesis y evaluación de evidencia que soporta las ET”, disponible en: <http://omaif.ifarma.org>

**Ejemplo:**

*Se hará primero la búsqueda de Revisiones sistemáticas de la literatura (RSL). En caso de haber más de una revisión sistemática de la literatura que respondan a la pregunta de Efectividad del trastuzumab en el tratamiento del Ca metastásico de seno, se evaluarán de acuerdo a la fecha de publicación de las mismas priorizando la de más reciente publicación. Este aspecto se verificará mediante la fecha en que fue realizada la última búsqueda de literatura y la fecha del último estudio primario incluido. En caso de haber más de una RS que cumpla los criterios y haya incluidos estudios similares, se calificará la calidad metodológica de las RS seleccionadas para la ET mediante el Instrumento AMSTAR. Este instrumento evalúa 11 criterios y se califica el número de criterios que cumple con relación al total. Se tomará como fuente de evidencia la RS que obtenga el mejor puntaje AMSTAR en su evaluación.*



*Si se requiere incluir ECAs estos serán evaluados con el instrumento de riesgo de sesgos del manual metodológico de la Colaboración Cochrane. De acuerdo con éste instrumento se evalúan 7 dominios que evalúan el riesgo de sesgos que pueden afectar un ECA. Estos son:*

*¿Se hizo una asignación realmente aleatoria?*

*¿Se utilizó algún método de ocultamiento de la asignación?*

*¿Se utilizó el enmascaramiento de la intervención al momento de administrarla?*

*¿Se utilizó el enmascaramiento de la intervención al momento de evaluar los resultados?*

*¿Hubo datos incompletos en los resultados?*

*¿Hubo sesgo de reporte?*

*¿Hubo algún otro sesgo?*

*Cada criterio se evalúa con un calificación de **alto riesgo** (si no es claro que se haya utilizado una estrategia para controlar los sesgos o no hay manera de verificar se cumplió con lo planeado; **bajo riesgo de sesgos** (es claro que utilizó una estrategia para controlar los sesgos o hay manera de verificar se cumplió con lo planeado) o **no es claro** (cuando no hay información respecto a los dominios en la publicación)*

*En caso de no encontrar RS ni ECAs que evalúen la seguridad de la tecnología de interés (Ej. trastuzumab) en la condición definida (Ej. Ca de seno metastásico), será necesario evaluar los estudios no aleatorizados (tipo cohortes y otros estudios observacionales) para definir su inclusión como evidencia. Estos estudios se evaluarán con el instrumento SIGN*

### **3.2.5. Procesos de extracción de los datos**

Esta sección describe el proceso que se seguirá para extraer los datos más importantes de los estudios que soportan la ET. Se utilizarán las tablas estandarizadas para el proyecto para realizar la extracción de datos que se entregarán como un anexo al informe final, las cuales contienen: referencia completa con autores, verificación de los criterios de elegibilidad y el contenido respecto a los aspectos metodológicos, la población incluida, las intervenciones que se comparan, los resultados evaluados y otros aspectos a considerar patrocinio, aspectos éticos, etc (7,8)

Sobre las RS se incluirá la siguiente información: Identificación del estudio, diseño de la RS (comparación cabeza a cabeza comparaciones indirectas, revisión cualitativa, agrupamiento cuantitativo o meta-análisis); población (tipo de población incluida en la RS); intervención (medicamento, dosis y comparadores evaluados); resultados primarios y secundarios para los

que esta RS aporta información; otros aspectos como fuente de financiación y declaración de conflictos de interés.

Sobre los ECAs es necesario tener en cuenta: Identificación del estudio, diseño (si el ECA utiliza un diseño en paralelo, cluster o cruzado, estudios de equivalencia o no inferioridad); población (criterios de inclusión exclusión, subgrupos especiales, numero de sujetos incluidos, evaluadas, perdidas en el seguimiento); intervenciones comparadas (nombre, dosis, vía de administración); resultados evaluados (primarios y secundarios) y otros aspectos como: fuente de financiación aspectos éticos, registro del protocolo, etc.

Para estudios de cohortes se tendrá en cuenta: Identificación del estudio, diseño (cohorte prospectiva-concurrente o histórica); estimación de tamaño de muestra; tipo de muestreo (consecutivo, por conveniencia); población (criterios de inclusión exclusión, subgrupos especiales, numero de sujetos incluidos, evaluados, perdidas en el seguimiento); intervención evaluada (dosis, via de administración); si hubo comparador (dosis, vía de administración); resultados (primarios y secundarios) y otros aspectos, fuente de financiación aspectos éticos, registro del protocolo, control por el factor o factores de confusión más importantes que afectan la posible asociación entre la intervención y el resultado en el diseño o en el análisis

**Ejemplo:**

*Sobre las RS que evalúen la efectividad del tratuzumab se obtendrá la siguiente información: identificación del estudio, metodología que contiene diseño de la RS (comparación cabeza a cabeza agrupamiento cuantitativo o meta-análisis); tipo de población incluida en la RS; intervención: medicamento evaluado, dosis del trastuzumab y comparadores evaluados; resultados primarios y secundarios (tomados en cuenta en el protocolo y en los que se encontró información) así como otros aspectos fuente de financiación, declaración de conflictos de interés.*

*Sobre los ECAs que se identifiquen posteriores a las RS seleccionadas, se tendrá en cuenta: Identificación del estudio, diseño (si el ECA utiliza un diseño en paralelo, cluster o cruzado, o es un estudio de equivalencia o no inferioridad); población (criterios de inclusión exclusión, subgrupos estudiados ( por dosis o por tipo de paciente), número de sujetos incluidos, pérdidas en el seguimiento; las intervenciones comparadas (nombre, dosis, vía de administración); resultados evaluados (primarios y secundarios) , fuente de financiación, aprobación por un comité de ética debidamente constituido y el número de registro del protocolo.*

*Sobre los estudios de cohorte identificados (para evaluación de la seguridad) se tendrá en cuenta: Identificación del estudio (autor-año de publicación), diseño (cohorte prospectiva-concurrente o histórica); tamaño de muestra estimado vs estudiado; tipo de muestreo (consecutivo, por conveniencia); población (criterios de inclusión exclusión, subgrupos evaluados, numero de sujetos incluidos, perdidas en el seguimiento); intervención evaluada (dosis, vía de administración); si hubo comparador (dosis, vía de administración); resultados (primarios y secundarios fuente de*

*financiación, aprobación por un comité de ética debidamente constituido y el número de registro del protocolo.*

### **3.2.6. Métodos para resumir y sintetizar la información obtenida de los estudios**

En este aparte se presenta de manera breve una descripción de la forma como se propone resumir y estimar el efecto que el uso de la tecnología tiene sobre los desenlaces y resultados de interés descritos en el punto 1.5.4. La valoración del efecto será realizada por medio de los estimadores de efecto relativo (RR, OR o HR) o los estimadores de efecto absoluto (Reducción absoluta del riesgo, Incremento absoluto del riesgo, NNT o NND).

En caso de disponer de una RS, se utilizarán los mismos estimadores que hayan reportado los autores de esta. En caso de requerir evaluar ECAs posteriormente publicados, que no hayan sido incluidos en la RS seleccionada, se evaluará la pertinencia de actualizar el meta-análisis para los desenlaces de interés. Si al agrupar los nuevos estudios con los ya incluidos en la RS se obtiene un índice de baja heterogeneidad ( $I^2 < 50\%$ ) se presentarán de manera agrupada. Si hay alta heterogeneidad no explicada por diferencias clínicas en la población, la intervención o la forma de medir los desenlaces ( $I^2 > 50\%$ ) se presentará el rango de efectos de los estudios individuales por desenlace sin hacer la estimación agrupada del mismo. Si no se dispone de una RS y se identifica más de un ECA, para reportar los resultados de los ECAs individuales, se considerará agrupar los resultados para obtener la estimación agrupada del efecto bajo las mismas consideraciones ya descritas (se obtiene un índice de baja heterogeneidad ( $I^2 < 50\%$ ) se presentarán de manera agrupada. Si hay alta heterogeneidad ( $I^2 > 50\%$ ) se procederá igual que se describió anteriormente.

En cuanto al estimador de efecto a utilizar, se sugiere utilizar estimadores de efecto relativo más que de efecto absoluto, ya que los primeros son más consistentes al utilizar el meta-análisis. Este debería ser el mismo que reportan los estudios primarios incluidos. No se recomienda el uso de estimadores de efecto absoluto el NNT o el NND como estimador del efecto en meta-análisis (15). En cuanto a si reportar el RR o el OR se sugiere tomar en cuenta la interpretabilidad de los resultados, si se decide utilizar el RR recordar que se debe estimar la razón de las incidencias del resultado que se quiere evitar (más que la razón de los que no presentan el evento)(16). En cuanto a resultados relacionados con tiempo al evento (conocido como análisis de supervivencia) se sugiere el uso de hazard ratio (HR) (15). En caso de variables continuas se sugiere el uso de la diferencia de medias o la diferencia estandarizada de medias

(SMD de sus siglas en inglés) si la variable esta medida con diferentes escalas (15). Es importante recordar que los estimadores de efecto absoluto se podrán obtener a partir de los estimadores de efecto relativo

Los encargados de desarrollar las ET del proyecto pueden consultar ejemplos de la construcción e interpretación de estos estimadores en el “Manual de búsqueda, síntesis y evaluación de evidencia que soporta las ET”, disponible en: <http://omaif.ifarma.org>

Los resultados obtenidos para cada desenlace de interés serán presentados en tablas de resumen de hallazgos propuestas por el GRADE working group como se describe en el punto 3.2.7. de este documento.

#### **Ejemplo:**

*La estimación del efecto del trastuzumab sobre cada desenlace será dada en las mismo estimadores reportados por la RSL en caso de estar disponible alguna. En caso de haber ECAs posteriores que no hayan sido incluidos en la RS seleccionada, se evaluará la pertinencia de actualizar el metaanálisis para los desenlaces de interés. Si al agrupar los nuevos estudios con los ya incluidos en la RS se obtiene un índice de baja heterogeneidad ( $I^2 < 50\%$ ) se presentarán de manera agrupada. Si hay alta heterogeneidad ( $I^2 > 50\%$ ) que no sea explicada o sea posible remover presentando la evidencia por subgrupos, se presentará el rango de efectos de los estudios individuales por desenlace.*

*En caso de no haber RS disponibles y se encuentren estudios primarios (ECAs para efectividad o estudios observacionales para seguridad), se evaluará si el resultado de los estudios individuales se dará de manera individual o de manera agrupada. Si se decide dar de manera agrupada se presentará por medio del RR, Para esto se evaluará si las poblaciones y las intervenciones son similares y el estimador estadístico  $I^2$ . Si hay alta heterogeneidad ( $I^2 > 50\%$ ) se presentará el rango de efectos de los estudios individuales por desenlace, en el estimador dado por el estudio primario.*

*Los resultados obtenidos para cada desenlace de interés serán presentados en tablas de resumen de hallazgos (SoF) GRADE.*

### **3.2.7 Evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia de efectividad de la tecnología**

Los desarrolladores de las ET deben describir *a priori* cómo se evaluara la calidad del conjunto de la evidencia que se encuentre sobre la tecnología en evaluación, una vez se han completado los pasos anteriores de “Evaluación de la validez de los estudios seleccionados” y “síntesis de los resultados”.

Para éste proyecto se propone evaluar la calidad de la evidencia global encontrada para cada desenlace siguiendo la aproximación propuesta por el GRADE working group (17,18) que permite definir la confianza en la estimación del efecto que puede tener la tecnología en evaluación sobre los diferentes desenlaces identificados como críticos e importantes para la toma de decisiones en salud en la condición de interés (objeto de la tecnología). Aquí es necesario describir nuevamente los desenlaces que se van a tener en cuenta y su calificación en orden de importancia de acuerdo con el proceso descrito ya en el punto 2.2.4. y la calificación propuesta en la tabla 1.

Una síntesis completa de la evidencia para cada desenlace y la evaluación de su calidad se presentará en las tablas de resumen de evidencia (SoF por sus siglas en inglés) diseñadas por el GRADE Working Group para este propósito, la cual se puede crear a partir de la información obtenida usando el software GRADE pro (disponible en <http://tech.cochrane.org/revman/other-resources/gradepr/download>) o en el GRADE handbook, disponible en: <http://www.guidelinedevelopment.org/handbook/>.

Dado que en esta sección se describe como se construirán las tablas de resumen de hallazgos, es importante definir en este punto del protocolo (sin no se ha hecho antes) qué subgrupos de población o de tipo de intervención son de particular interés y ameritan una evaluación especial de la confianza en la evidencia sobre el efecto de la tecnología y sobre los cuales se presentará la información en tablas independientes. Sugerimos realizar una tabla por cada subgrupo de interés (por población o por intervención) que se incluya en la ET y que en ella se incluyan todos los desenlaces evaluados (de 4 a 5).

Para desarrollar este paso, los encardados de desarrollar las ET del proyecto pueden consultar el “Manual de Búsqueda, síntesis y evaluación de evidencia que soporta las ET”, en el cual se hace una descripción detallada de los pasos a seguir en la evaluación según la aproximación GRADE, sus juicios y forma de aplicación para graduar la confianza en la evidencia, que está disponible en: <http://omaif.ifarma.org>

## **Ejemplo**

*Se identificaron los desenlaces “sobrevida general” y “sobrevida libre de progresión” como los desenlaces de efectividad más relevantes que se espera modificar con el uso de trastuzumab en el Ca de seno metastásico, y la “falla cardíaca congestiva” como el principal desenlace de seguridad (evento adverso no deseado) de este tratamiento y para los cuales la evaluación de la calidad de la evidencia global puede ser útil en la toma de decisiones. Dos autores en forma independiente realizarán la evaluación de la evidencia encontrada para cada uno de estos desenlaces siguiendo la aproximación GRADE. Esta aproximación considera 5 aspectos que pueden modificar la*

*calificación de la evidencia por desenlace: el riesgo de sesgo de los estudios que reportan el desenlace, la precisión de las estimaciones (IC 95%), la inconsistencia en los resultados entre los ECAs evaluados, la aplicación directa de la evidencia según la pregunta PICO bajo evaluación y la posibilidad que en el conjunto de evidencia haya sesgo de publicación.*

*Una síntesis completa de la evidencia para cada desenlace y la evaluación de su calidad se presentará en las tablas de resumen de evidencia (SoF por sus siglas en inglés) diseñadas por el GRADE para este propósito. La construcción de estas tablas seguirá las instrucciones descritas para tal fin en el Cochrane Handbook Chapter 11 (incluir referencia) y se harán en el GRADE profiler (incluir referencia).*

#### **4. REFERENCIAS**

Las referencias a las citas realizadas dentro del protocolo deben ajustarse a las recomendaciones internacionales (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. JAMA 1997;277:927-34 o New Engl J Med 1997;336:309-15). Deben numerarse secuencialmente de acuerdo con el orden en el que son mencionadas y se identifican en el texto, las tablas y las figuras con números arábigos entre paréntesis. Se deben listar los primeros seis autores seguidos de la abreviatura et al. Las referencias deben presentarse en el idioma original de la fuente de donde provienen. Los títulos de las revistas deberán abreviarse según el estilo del Index Medicus, que puede consultarse a través de Internet ([www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/)). Las referencias sobre manuscritos aceptados pero aún no publicados deberán designarse como “en prensa”. Los autores deben obtener permiso escrito para citar la información de tales publicaciones. Se debe evitar citar “comunicación personal” a menos que ésta provea información esencial no disponible en fuentes públicas; en este caso se debe mencionar en el texto en paréntesis el nombre de la persona y la fecha. Se debe tener copia escrita de dicha información.

#### **5. CRONOGRAMA**

Es necesario describir la duración de las actividades o fases previstas para dar culminación al proyecto de evaluación. Se sugiere incluir una tabla con esta descripción por mes.

#### **6. PRESUPUESTO**

Para el proyecto es importante conocer el costo de este tipo de evaluaciones, razón por la cual los grupos técnicos encargados de realizar las ET deben especificar los costos del estudio en términos de personal (salarios/ honorarios del recurso humano necesario), equipos, materiales, suministros etc. necesarios para adelantar el proyecto de evaluación. Cada rubro

debe tener una justificación lógica de acuerdo con las actividades y procesos descritos en el protocolo.

En este punto es pertinente especificar las fuentes de financiación que se cuentan para el proyecto de ET.

## 7. REFERENCIAS A CITAS EN ESTE DOCUMENTO

1. EUnetHTA JA1 WP5 methodology guidelines. Endpoints used for REA of pharmaceuticals – Clinical endpoints. Disponible en <http://www.eunethta.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-clinical-endpoints> Tomado el 20 de Julio de 2014
2. EUnetHTA JA 2 - WP 8. The HTA Core Model ® Version 2 Nov 2013. Disponible en: <http://www.eunethta.eu/hta-core-model> Tomado el 23 de Junio de 2014
3. EUnetHTA WP 5 Joint Action: Relative Effectiveness Assessment of Pharmaceuticals Disponible en <http://www.eunethta.eu/outputs/new-application-hta-core-model-hta-core-model-rapid-relative-effectiveness-assessment-pharma> Tomado el 14 de Mayo de 2014
4. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
5. Golder S, Loke YK. The performance of adverse effects search filters in MEDLINE and EMBASE. Health Info Libr J 2012; 29: 141-151.
6. Kristensen FB & Sigmund H (ed.) Health Technology Assessment Handbook Copenhagen: Danish Centre for Health Technology Assessment, National Board of Health, 2007.
7. Cleemput I, Van Den Bruel A, Kohn L, Vlayen J, Vinck I, Thiry N, et al. Search for Evidence & Critical Appraisal: Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); 2007. KCE Process notes (D2007/10.273/40)
8. Higgins JPT, Deeks J Chapter 7. Selecting studies and collecting data en Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Citado en Julio 23 de 2014. Disponible en [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
9. Centro Nacional de Excelencia tecnológica en salud. Evaluación de tecnologías en salud: manual metodológico. Primera edición. Mexico 2010. ISBN 978-607-460-120-6
10. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007;7:10
11. Higgins JPT, Altam D, Sterne J Chapter 8 Assessing risk of bias in included studies en Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Tomado el 23 de Julio de 2014
12. GA Wells, B Shea, D O'Connell, J Peterson, V Welch, M Losos, P Tugwell, The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Diponible en [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) Tomado el 30 de Julio de 2014
13. Walton DM, Carroll LJ, Kasch H, Sterling M, Verhagen AP, Macdermid JC, et al . An Overview of Systematic Reviews on Prognostic Factors in Neck Pain: Results from the International Collaboration on Neck Pain (ICON) Project. Open Orthop J. 2013;7:494-505.
14. Whitlock EP, Lin JS, Chou R, Shekelle P, Robinson KA. Using existing systematic reviews in complex systematic reviews. Ann Intern Med. 2008 May 20;148(10):776-82



15. Deeks J Higgins J, Altman D. Chapter 9: Analysing data and undertaking meta-analyses en en Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponible en from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org). Tomado el 23 de Julio de 2014
16. Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med*. 2002;21(11):1575-600
17. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011 Apr;64(4):383-394.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336(7651):995-8.

## APENDICES

### Apéndice 1. AGENCIAS Y ORGANIZACIONES CON TRAYECTORIA RELEVANTE EN LA EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD.

Organización/ Agencia	Descripción
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) <a href="http://www.inahta.org/">http://www.inahta.org/</a>	Organización sin ánimo de lucro que agrupa 57 agencias de Evaluación de Tecnologías de 32 países de Norte américa, América Latina, Europe, Africa, Asia, Australia, y Nueva Zelanda. Todos los miembros son organizaciones sin ánimo de lucro que realizan evaluaciones de tecnología y están ligadas a los gobiernos nacionales o regionales.
European Network for Health technology assessment (EUnetHTA) <a href="http://www.eunetha.eu/">http://www.eunetha.eu/</a>	Establecida para crear una red efectiva y sostenible para evaluaciones de tecnología a través de Europa que trabaja en conjunto para ayudar a desarrollar información que contribuye a las Evaluaciones de Tecnología en los países miembros, de forma transparente, confiable y reproducible. La EUnetHTA es una red de organizaciones designadas por los gobiernos de los países Europeos así como de un número importante de agencias que realizan o contribuyen a las Evaluaciones de Tecnología en Europa.
Health Technology Assesment International. (HTAi.) <a href="http://www.htai.org/index.php?id=420">http://www.htai.org/index.php?id=420</a>	Es una sociedad científica y profesional para aquellos que producen usan y están a cargo de Evaluaciones de Tecnología en salud. Agrupa todos los las partes interesadas, incluyendo investigadores, agencias, tomadores de decisiones, industria, academia, proveedores de servicios de salud y pacientes o consumidores y actúa como un foro neutral para la colaboración y compartir información y experiencia. La HTAi realiza colaboración internacional, y ha firmado Memorandos de Entendimiento formal con la Organización Mundial de la Salud y de la Red Internacional de Agencias de HTA (INAHTA).

---

Organización/ Agencia	Descripción
<p>The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)  <a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a></p>	<p>Agencia altamente reconocida por su trayectoria nacional e Internacional. Provee guías nacionales y asesoría para mejorar el cuidado de la salud en el Reino Unido. Fue creada como agencia de apoyo al sistema de salud gubernamental en 1999. En Abril de 2013 se estableció como un Departamento no Publico por lo que actualmente sigue generando las mismas acciones pero como una entidad no Gubernamental y sus guías, evaluaciones de tecnología y demás tipo de recomendaciones son hechas por comités independientes.</p>
<p>The All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)  <a href="http://www.awmsg.org/awmsg_about_us.html">http://www.awmsg.org/awmsg_about_us.html</a></p>	<p>Se estableció en 2002, como asesor legal de organismo público patrocinado por la Asamblea de Gales bajo el NHS, para prestar asesoramiento sobre la gestión de los medicamentos y la prescripción de que el ministro del Gobierno de Gales para la Salud y Servicios Sociales de una manera eficaz, eficiente y transparente. AWMSG, actuando en una capacidad estratégica y de asesoramiento, es un canal autorizado y experto a través del cual se pueda alcanzar consenso sobre el uso de medicamentos en atención primaria y secundaria.</p>
<p>The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)  <a href="http://www.ispor.org/about-ispor.asp">http://www.ispor.org/about-ispor.asp</a></p>	<p>Fundada en 1995, ISPOR es una organización pública sin ánimo de lucro para propósitos científicos y educativos, así como una organización sin ánimo de lucro para la investigación según se definió por la European Commission 7th Framework Programme.</p>

Organización/ Agencia	Descripción
<p>PHARMAC. Pharmaceutical Management Agency</p>	<p>Es la agencia responsable de manejar los fondos para productos farmacéuticos y de tecnología en salud en Nueva Zelanda. Fue establecida en el año 2000 por el New Zealand Public Health and Disability.</p>
<p>Asociación Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Entre las agencias españolas están:</p> <p>AETS Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - Instituto de Salud Carlos III.  <a href="http://publicaciones.isciii.es/unit.jsp?unitId=aets">http://publicaciones.isciii.es/unit.jsp?unitId=aets</a></p>	<p>En España, todas las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias desarrollan una función asesora, normalmente realizada a demanda de las autoridades competentes, ya sea el Ministerio o las CCAA. Los informes desarrollados por cada una de las agencias no presentan un carácter vinculante en las decisiones de los diferentes organismos.</p>
<p>AETSA Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía  <a href="http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/">http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/</a></p>	
<p>AVALIA-T Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia  <a href="https://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60538&amp;Idioma=es">https://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=60538&amp;Idioma=es</a></p>	
<p>IACS Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud  <a href="http://www.iacs.aragon.es/awgc/">http://www.iacs.aragon.es/awgc/</a></p>	
<p>OSTEBA Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (País Vasco)  <a href="http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkoste01/es/">http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkoste01/es/</a></p>	



## **ANEXOS**

**Anexo 1. Formato de conflictos de interés OMS**

**Anexo 2 Elementos de Evaluación por dominios para ET rápidas.**

**Anexo 3. Proceso de actualización de una RSL.**

**Anexo 4. Instrumentos AMSTAR**

**Anexo 5. Instrumento de evaluación del riesgo de sesgo de los ECAs**

**Anexo 6. Escala de de New Castle –Otawa para estudios de cohorte**

**Anexo 7. Escala de de New Castle –Otawa para estudios de casos y controles**

