

Evaluación de los comparadores empleados en los estudios pivotales de nuevos medicamentos e indicaciones

ALEGRE-DEL-REY EJ, FÉNIX-CABALLERO S, MORENO RAMOS C, BORRERO-RUBIO JM.

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz, España)

Fecha de recepción: 27/01/2023 - Fecha de aceptación: 27/02/2023

FIRST ONLINE

RESUMEN

Objetivo: En algunos casos, los estudios pivotales para aprobar nuevos medicamentos no emplean el comparador más adecuado. El objetivo es cuantificar este problema analizando los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) publicados por el Ministerio de Sanidad español.

Métodos: El comparador se clasificó en seis categorías según la adecuación del tratamiento, es decir, si coincidía con el estándar de tratamiento al ser autorizado: A-“initialmente adecuado”, B-“sin comparador por causa ética”, C-“sin comparador excluyendo los clasificados en B”, D-“inadecuado” y E-“parcialmente subóptimo” (cuando era estándar solo para parte de los pacientes).

La variable principal fue la proporción de nuevos fármacos/indicaciones con comparación suficiente (categorías A, B y C) o deficiente (el resto). La información sobre comparadores y tratamiento estándar se extrajo del IPT.

Resultados Se analizaron aleatoriamente 186 IPT con nuevos medicamentos/indicaciones, publicados entre 2013 y 2022. La comparación se consideró suficiente en un 73,7% (IC95 66,9-79,5) de los casos. El 26,3% restante (IC95 20,5-33,1) presentaba comparaciones deficientes en el ensayo pivotal, ya fuera por comparador inadecuado (11,3%), parcialmente subóptimo (5,4%) o ausencia de un estudio comparativo (9,7%). No hubo diferencias en relación con el año de aprobación.

Conclusiones: Aproximadamente uno de cada cuatro nuevos medicamentos o indicaciones carece de una comparación suficiente en el momento de empezar a ser utilizado en la práctica clínica. La proporción no mejora a lo largo de los últimos 10 años. Las agencias reguladoras deben ser más exigentes en la selección del comparador para los ensayos clínicos pivotales, por cuestiones éticas y sanitarias.

Palabras clave: **Grupos control, Aprobación de drogas, Unión Europea, Preparaciones Farmacéuticas , Ensayos Clínicos Controlados Aleatorios.**

Assessment of comparators used in pivotal studies of new medicines and indications.

SUMMARY:

Objective: Pivotal studies to approve new medicines often do not use the most appropriate comparator. The objective is to quantify this problem by analysing the Therapeutic Positioning Reports (IPT for its acronym in Spanish) published by the Spanish Health Ministry.

Methods: The comparator was classified into six categories, based on the appropriateness of the treatment, i.e. whether it matched the standard of treatment when authorised: A-“initially adequate” (at the start

of the study), B-“no comparator for ethical reasons”, C-“no comparator -excluding B-”, D-“inadequate” and E-“partially suboptimal” (when it was standard for part of the included patients but not for all of them).

The primary endpoint was the proportion of new drugs/indications with sufficient (categories A, B and C) or poor comparator (the rest). Information on comparators and standard treatment was extracted from the IPT.

Results: We randomly analysed 186 IPTs with new drugs or indications, published between 2013 and March

2022. Comparability was assessed as sufficient in 73.7% (95%CI 66.9-79.5) of cases. The remaining 26.3% (95%CI 20.5-33.1) had poor comparisons in the pivotal trial, either due to inadequate comparator (11.3%), partially suboptimal (5.4%) or absence of a comparative study excluding ethical justification (9.7%).

Conclusions: Approximately one in four new medicines or indications lacks sufficient comparability at the time of entry into clinical practice. The proportion has not improved over the last 10 years. Regulatory agencies need to be more stringent in comparator selection for pivotal clinical trials, for ethical and health reasons.

Keywords: **Control Groups, Drug Approval/legislation & jurisprudence European Union, Pharmaceutical Preparations, Randomized Controlled Trials.**

INTRODUCCIÓN

La incorporación adecuada de un nuevo fármaco en terapéutica precisa una evaluación y posicionamiento bien sustentados en pruebas clínicas, y para eso se requiere que haya sido comparado en ensayo clínico con el tratamiento estándar^{1,2}. Sin embargo, las recomendaciones actuales de la FDA³ y la EMA^{4,5} se limitan a sugerir esta necesidad de forma sucinta y relativa. Por otra parte, el estándar de tratamiento en el momento en que se diseña el estudio puede haber variado años más tarde, cuando el fármaco es aprobado por las agencias reguladoras para su introducción en terapéutica. También es posible que el estándar o tratamiento habitual presente resultados muy pobres o incluso dudosos; si el nuevo tratamiento ha mostrado un efecto considerable en la fase II no comparativa y la afección tratada es grave, diseñar un ensayo clínico comparativo puede ser éticamente discutible, ya que los pacientes de la rama control podrían verse muy perjudicados con respecto a los de la rama experimental. Asimismo, en enfermedades muy poco frecuentes o en terapias dirigidas por un marcador con muy baja prevalencia, puede ser más difícil desarrollar un estudio que, distribuyendo a los pacientes en dos ramas para la comparación, alcance un tamaño de muestra adecuado y una potencia estadística suficiente para encontrar diferencias⁶. Los nuevos medicamentos para enfermedades raras tienen menor probabilidad de ser estudiados en ensayos clínicos aleatorizados⁷.

En consecuencia, es un hecho recurrente que los estudios de evaluación para el posicionamiento de nuevos medicamentos constaten la carencia de una comparación adecuada con el tratamiento estándar^{8,9}. También se dan situaciones en las que el comparador utilizado es el trata-

miento estándar para una parte de los pacientes incluidos en el estudio, pero no para otra parte relevante de los mismos^{10,11}. La carencia de una comparación adecuada con el estándar no solo aumenta la incertidumbre para incorporar los nuevos fármacos en terapéutica en el lugar más adecuado para los pacientes, sino que también dificulta la realización de los estudios económicos necesarios para tomar decisiones adecuadas de precio y financiación¹. Por tanto, se trata de un problema de primer orden para la salud pública y para los sistemas sanitarios.

El objetivo del presente estudio es cuantificar la frecuencia con la que nuevos medicamentos carecen de una comparación con el estándar de tratamiento en el momento de su aprobación, analizando los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) publicados por el Ministerio de Sanidad español.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin de reconocer las distintas situaciones, se establecieron seis categorías dependiendo de la adecuación del comparador utilizado en los estudios previos a la aprobación. Dichas categorías fueron agrupadas en dos valoraciones de calidad. Para ello, se consideró que, dadas las circunstancias, la comparación era suficiente si el nuevo medicamento se había probado frente al que era estándar de tratamiento en el momento de la autorización de la Comisión Europea o, al menos, al inicio del ensayo, o bien no se hizo estudio comparativo por una posible causa ética (tabla 1). En el caso de ensayos con comparador activo o placebo que no eran el tratamiento estándar, pero en los que el fármaco se había restringido en la indicación aprobada a pacientes que no pudieran usar el tratamiento

Tabla 1. Categorías y valoración del comparador utilizado en los estudios pivotales previos a la aprobación de nuevos medicamentos / indicaciones

Categoría	Situación	Valoración	Situación
A	Adecuado	Se ha comparado con el que se considera tratamiento estándar en el momento de aprobarse el nuevo fármaco/indicación. Se incluyen aquí las comparaciones con placebo cuando el tratamiento se añade al estándar.*	S U F I
B	Inicialmente adecuado	Se ha comparado con el que era tratamiento estándar al iniciar el estudio, pero ya no lo es en el momento de aprobarse el nuevo fármaco/indicación.	C I E
C	Sin comparador por causa ética	Carece de ensayo comparativo, pero se trata de una nueva terapia con buenos resultados iniciales para una patología grave con tratamiento muy deficiente.	N T E
D	Sin comparador, excluyendo causa ética	Carece de ensayo comparativo y se puede excluir la causa ética (categoría C).	D E F I
E	Inadecuado	Se ha comparado con algo que no era la terapia estándar, ni en el momento de iniciarse el estudio, ni en el de la autorización. Se incluyen aquí las comparaciones con placebo cuando el tratamiento de base no era el estándar.	C I E
F	Parcialmente subóptimo	El tratamiento con que se ha comparado es el estándar para parte de los pacientes incluidos pero no para otros.	N T E

* Se incluyen también aquí situaciones en las que no se comparó con el estándar en los pacientes del ensayo, pero la indicación se encuentra restringida a pacientes que no puedan usar el estándar o que no pudieran usar otros tratamientos en general.

estándar o que no pudieran usar otros tratamientos en general, se consideró que el comparador era adecuado (categoría A), ya que aportaba información suficiente para la indicación finalmente aprobada.

La información sobre comparadores, tratamiento estándar y prevalencia se extrajo del IPT; en caso de duda se recurrió al European Public Assessment Report (EPAR)¹² u otras fuentes científicas. Las fechas de aprobación del nuevo fármaco/indicación e inicio de los estudios para diferenciar entre las categorías de "inadecuado" e "initialmente adecuado" se extrajeron del EPAR y de la web clinicaltrials.gov¹³. Si se incluían varias indicaciones en un IPT, se analizó la más prevalente. Cuando en un mismo estudio se incluían diferentes comparadores, se valoró el comparador más adecuado.

La variable principal fue la proporción de nuevos fármacos/indicaciones con comparación suficiente (categorías A, B o C) o deficiente (D, E o F). Se tomó una muestra aleatoria del 50% (N=186) de los IPT publicados hasta el momento del estudio, estratificada por grupos terapéuticos. Con una proporción esperable de comparaciones valoradas como "suficientes" del 60% y un nivel de confianza del 95%, esta muestra permitiría una precisión del 7%.

Se analizó la prevalencia de la enfermedad en los casos de ausencia del comparador (categoría D), para estimar en qué proporción de los casos en que no se había realizado estudio comparativo, la disponibilidad de pacientes podría ser similar a la de una enfermedad ultrarrara (menos de 2 pacientes/100.000 habitantes). Se analizaron también los resultados según año de publicación del IPT y clasificación ATC del medicamento.

RESULTADOS

Se analizaron 186 IPT con nuevos medicamentos o indicaciones, publicados entre 2013 y marzo de 2022. La comparación se estimó como suficiente en un 73,7% (IC95 66,9-79,5) de los casos, siendo adecuado el comparador (categoría A) en el 66,1%, inicialmente adecuado (categoría B) en el 5,4% y en el 2,2% se carecía de comparación por causa ética (categoría C). El 26,3% restante (IC95 20,5-33,1) presentaban comparaciones deficientes en el ensayo pivotal, ya fuera por comparador inadecuado (11,3%), parcialmente subóptimo (5,4%) o ausencia de un estudio comparativo excluyendo la justificación ética (9,7%) (Fig. 1). La proporción de comparaciones aceptables osciló entre el 56% y el 75% anual, sin una tendencia apreciable a lo largo del tiempo (Fig. 2). El grupo terapéutico con más IPT fue el de antineoplásicos (L01, N=72), con un 75,0% (IC95 63,9-83,6) de comparaciones aceptables (Fig. 3). De los fármacos con comparación considerada deficiente por ausencia de estudio comparativo, el 58% (11/19) correspondió al tratamiento de enfermedades ultrarraras o condiciones con prevalencia asimilable (menos de 2 pacientes/100.000 habitantes).

DISCUSIÓN

El estudio muestra una proporción relevante de medicamentos aprobados sin una comparación suficiente. Van Luijn et al. publicaron en 2008 un estudio en el que estimaron que el 71% de los nuevos fármacos se habían comparado con el tratamiento recomendado en el momento de la autorización europea, cotejando el comparador con el European Public Assessment Report¹. Eso equivaldría a la categoría A del presente estudio, que ha encontrado un

Figura 1. Valoración de los comparadores en los estudios pivotales de nuevos fármacos/indicaciones con respecto al tratamiento estándar en la indicación europea. Muestra: 186 IPT (50% de los publicados entre 2013 y marzo 2022).

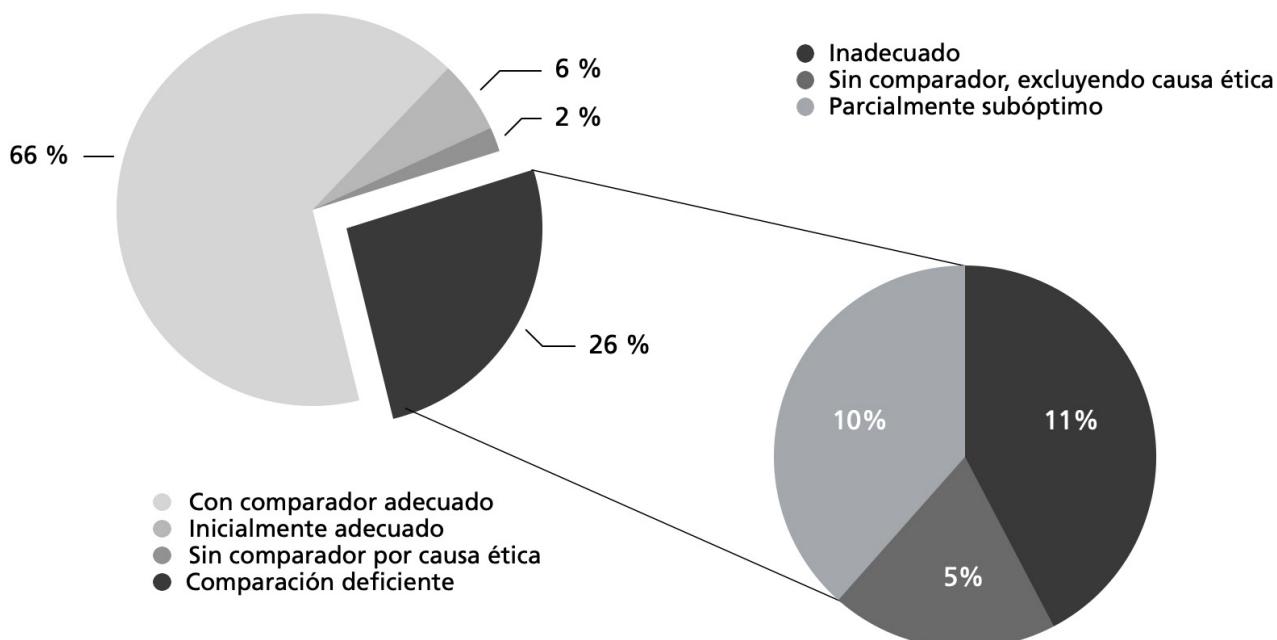


Figura 2. Proporción de comparadores de calidad suficiente (adecuados, inicialmente adecuados, o sin comparador por causa ética) en autorizaciones europeas por año de publicación del IPT. Se omiten 2013 y 2014 por contar con una muestra N<5.

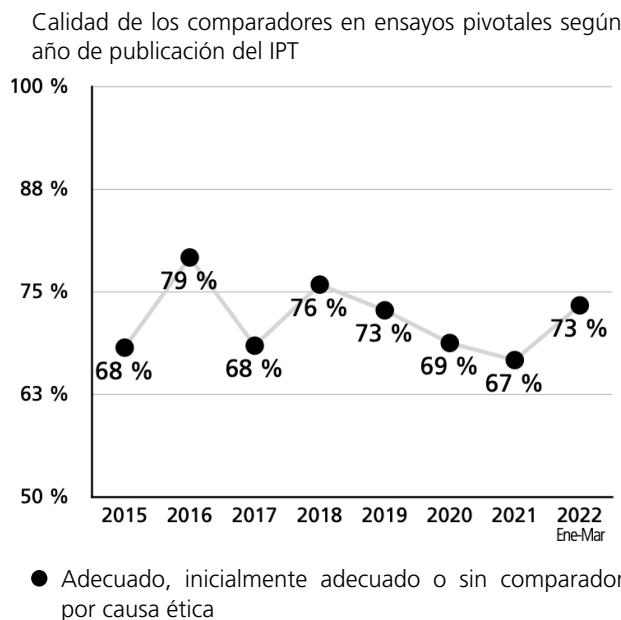
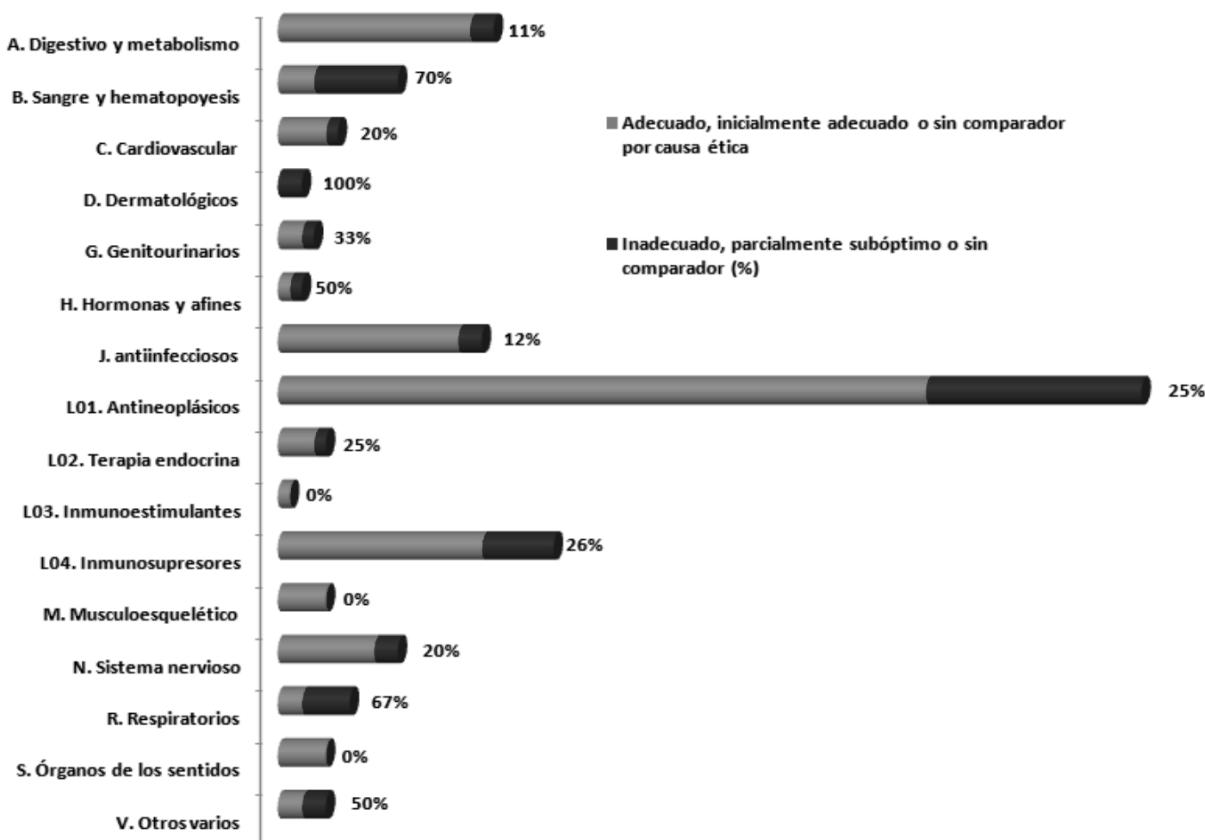


Figura 3. Proporción de comparadores de calidad suficiente (adecuado, inicialmente adecuado o sin comparador por causa ética) o insuficiente (inadecuado, parcialmente subóptimos, o sin comparador excluida causa ética) por grupo terapéutico. Autorizaciones europeas con IPT publicado entre 2013 y marzo 2022. La longitud de la barra indica el tamaño de la muestra de cada grupo. El porcentaje se refiere a la carencia de una comparación de calidad suficiente.



66% tomando como base los IPT españoles. Por su parte. Goldberg et al. encontraron que solo un 51% de las aprobaciones FDA contaban con ensayos clínicos comparativos en el momento de su aprobación¹⁴; lo que equivaldría a las categorías A, B, E y F del presente estudio, que sumarían un 88%. Wang y Kesselheim publicaron que la probabilidad de disponer de estudios comparativos es inferior para las nuevas indicaciones de un fármaco ya aprobado que para la indicación original¹⁵.

En algunos casos, la ausencia de comparador en los estudios pivotales podría estar causada por una muy baja prevalencia –enfermedades ultrarraras o situaciones asimilables- que dificulta reunir el número de pacientes necesario para un ensayo comparativo. En tales situaciones se podrían emplear diseños alternativos para poder efectuar una comparación, como los estudios cruzados o comparaciones intrapaciente con los resultados de otros fármacos en líneas previas⁶. Este último diseño se ha usado, por ejemplo –aunque de forma posterior a la aprobación-, en el caso de larotrectinib para cáncer con fusión en la kinasa del receptor de tropomiosina¹⁶. Los diseños citados permiten un análisis comparativo que, aunque presente mayor incertidumbre y necesite ajustes para ser valorado, mejora la fiabilidad de cualquier comparación indirecta naïve y también la de comparaciones con controles históricos que pueden ser seleccionados *ad hoc*.

Para paliar la falta de una comparación adecuada se recurre en la evaluación a comparaciones indirectas ajustadas¹⁷. Con frecuencia esto se encuentra dificultado por ausencia de las condiciones necesarias¹⁸, como son la presencia de un comparador común en los ensayos clínicos respectivos y la similitud en el diseño de los mismos. Además, estos análisis pueden carecer de la potencia estadística suficiente para disponer de una comparación precisa.

Aun si no es factible una comparación indirecta ajustada por el resultado del comparador común, puede quedar la opción, con mayor incertidumbre asociada, de recurrir a una comparación indirecta ajustando las características individuales de los pacientes (matching-adjusted indirect comparison, MAIC por sus siglas en inglés)¹⁹. En cualquier caso, la fiabilidad de los resultados nunca podrá darnos las garantías de un ensayo clínico bien diseñado, por lo que este problema debería ser preventido, cuando sea evitable, en el momento del diseño de los estudios y los primeros contactos del promotor con las agencias reguladoras. En aquellas situaciones en las que el fármaco no se compara con el estándar pudiendo haberlo hecho, la indicación debería restringirse a pacientes que no puedan recibarlo, como ya sucede en algunos casos.

En cuanto a los estudios económicos, los resultados ponen de manifiesto la necesidad de fijar su escenario y sus comparadores. En los casos en que el comparador no sea adecuado, el estudio económico debe buscar la comparación con el estándar recurriendo a comparaciones indirectas ajustadas. Esto es también válido para cuando el ensayo clínico se diseñó frente a un estándar que luego ha dejado de serlo. En los casos en los que el comparador no es el estándar para una parte de la población, habrá que estudiar y/o valorar de forma separada ambos escenarios, con comparadores y valoraciones de la incertidumbre diferentes²⁰.

Cabe preguntarse si, en el caso de contar con toda la información disponible sobre el estándar de tratamiento y comprenderla, los pacientes habrían aceptado entrar a un ensayo en el que este no se utiliza, lo que implica que, de caer en el grupo control, recibirán un tratamiento subóptimo. Esta situación merece una reprobación ética, y además probablemente se asocie a deficiencias en el propio consentimiento informado de entrada a los estudios. Sería preciso que los promotores, las instituciones investigadoras, las autoridades sanitarias y las agencias reguladoras dedicaran mayores esfuerzos a asegurar que los mínimos estándares éticos se cumplan²¹.

Además, cualquier investigación supone un riesgo para los pacientes, y eso conlleva la responsabilidad para los investigadores de que el diseño de los estudios de los nuevos medicamentos sea lo más adecuado posible para obtener el máximo rendimiento científico y sanitario. El enfoque regulatorio tradicional según el cual es suficiente que un fármaco demuestre un balance beneficio/riesgo positivo para ponerlo en el mercado –enfoque comercial de mínimos- debería progresar a un enfoque auténticamente sanitario. Introducir un nuevo fármaco en terapéutica es mucho más que ponerlo en el mercado. Supone contar con la información necesaria para ubicarlo adecuadamente frente al resto de opciones, de forma que beneficie de forma óptima a los pacientes. La información debe permitir también la realización de estudios económicos fiables para adecuar su precio y decidir sobre su financiación.

CONCLUSIONES

Aproximadamente uno de cada cuatro nuevos medicamentos o indicaciones carece de una comparación suficiente en el momento de empezar a ser utilizado en la práctica clínica. La proporción no mejora a lo largo de los diez últimos años. En pocos casos, este problema podría tener justificación por tratarse de una enfermedad ultrarrara y la dificultad de encontrar pacientes para el estudio.

Las agencias reguladoras deberían progresar en su enfoque y ser más exigentes en la cuestión de los comparadores elegidos para los ensayos clínicos pivotales. En realidad, la mayoría de los fármacos ya se están comparando adecuadamente; no se entiende que exista una minoría de casos en los que se permite una comparación inadecuada cuando esos fármacos podrían haberse comparado con el estándar.

BIBLIOGRAFÍA

1. van Luijn JC, van Loenen AC, Gribnau FW, Leufkens HG. Choice of comparator in active control trials of new drugs. *Ann Pharmacother*. 2008 Nov;42(11):1605-12. doi: 10.1345/aph.1L115. Epub 2008 Oct 28. PMID: 18957629.
2. Berdaï D, Hotton JM, Lechat P; participates of Round Table n° 1 Giens XXV. Comparators (medicinal and non medicinal) for marketing authorization, for public health, for payers and at the European level. *Therapie*. 2010;65(4):329-34. doi: 10.2515/therapie/2010035. Epub 2010 Sep 21. PMID: 20854755.
3. Food and Drug Administration. Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. FDA-1999-D-1874 [consultado 3/1/2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e10-choice-control-group-and-related-issues-clinical-trials>
4. European Medicines Agency. Note for guidance on choice of control group in clinical trials. CPMP/ICH/364/96, 2001 [consultado 3/1/2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-10-choice-control-group-clinical-trials-step-5_en.pdf [acceso 3/1/2023].
5. European Medicines Agency. Reflection paper on the need for active control in therapeutic areas where use of placebo is deemed ethical and one or more established medicines are available. EMA/759784/2010 [consultado 3/1/2023]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-need-active-control-therapeutic-areas-where-use-placebo-deemed-ethical-one-more_en.pdf
6. Gagne JJ, Thompson L, O'Keefe K, Kesselheim AS. Innovative research methods for studying treatments for rare diseases: methodological review. *BMJ*. 2014;349:g6802. doi: 10.1136/bmj.g6802. PMID: 25422272; PMCID: PMC4242670.
7. Logviss K, Krievins D, Purvina S. Characteristics of clinical trials in rare vs. common diseases: A register-based Latvian study. *PLoS One*. 2018 Apr 3;13(4):e0194494. doi: 10.1371/journal.pone.0194494. PMID: 29614103; PMCID: PMC5882124.
8. Romero Domínguez R, Clopés Estela A. Niraparib en monoterapia de mantenimiento de cáncer de ovario, de las trompas de Falopio o primario peritoneal de alto grado epitelial avanzado (estadios FIGO III y IV) con respuesta parcial o completa a quimioterapia con platino después de primera línea Informe compartido del Grupo GENESIS-SEFH (revisor). Madrid, SEFH (ed.), 2021.
9. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Glicopirronio (Sialanar®) en el tratamiento sintomático de sialorrea grave en adolescentes y niños de 3 años de edad y mayores con trastornos neurológicos crónicos PT/V1/66/2022 [consultado 4/1/2023]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-glicopirronio-sialanar-en-el-tratamiento-sintomatico-de-sialorrea-grave-en-adolescentes-y-ninos-de-3-anos-de-edad-y-mayores-con-trastornos-neurologico/](https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-glicopirronio-sialanar-en-el-tratamiento-sintomatico-de-sialorrea-grave-en-adolescentes-y-ninos-de-3-anos-de-edad-y-mayores-con-trastornos-neurologico/)
10. Informe de Posicionamiento Terapéutico de ibrutinib (Imbruvica®) en combinación con obinutuzumab para el tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han sido previamente tratados IPT, 34/2021. V1 [consultado 4/1/2023]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_34-2021-imbruvica.pdf
11. Informe de Posicionamiento Terapéutico de talazoparib (Talzenna®) en pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo con mutaciones BRCA 1/2 en progresión a tratamientos previos. PT/V2/32-2021 [consultado 4/1/2023].

Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_32-2021-Talzenna2.pdf

12. European Medicines Agency [consultado 26/01/2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

13. U.S. National Library of Medicine. Clinical Trials [consultado 26/01/2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>

14. Goldberg NH, Schneeweiss S, Kowal MK, Gagne JJ. Availability of comparative efficacy data at the time of drug approval in the United States. *JAMA*. 2011 May 4;305(17):1786-9. doi: 10.1001/jama.2011.539. PMID: 21540422.

15. Wang B, Kesselheim AS. Characteristics of efficacy evidence supporting approval of supplemental indications for prescription drugs in United States, 2005-14: systematic review. *BMJ*. 2015 Sep 23;351:h4679. doi: 10.1136/bmj.h4679. PMID: 26400844; PMCID: PMC4580725.

16. 16. Italiano A, Nanda S, Briggs A, Garcia-Foncillas J, Lassen U, Vassal G, et al. Larotrectinib versus prior therapies in tropomyosin receptor kinase fusion cancer: An intra-patient comparative analysis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3246. doi: 10.3390/cancers12113246. PMID: 33158040; PMCID: PMC7692104.

17. Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre Del Rey EJ, Ventayol

Bosch P. Comparaciones indirectas [Indirect comparisons]. *Farm Hosp*. 2012;36(4):173-5. doi: 10.1016/j.farma.2011.06.007. Epub 2012 Jan 17. PMID: 22257629.

18. Ortega A, Fraga MD, Alegre-del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, Tenias JM, Hawkins NS, Caldwell DM. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract*. 2014;68(10):1181-9. doi: 10.1111/ijcp.12487. PMID: 25269948.

19. Martínez-Sesmero JM, De Castro-Carpeño J, López-de Las Heras A, Fernández-Nistal A, Parrondo-García FJ. Matching-Adjusted Indirect Comparisons in the assessment of hemato-oncological drugs. *Farm Hosp*. 2021;45(2):55-60. doi: 10.7399/fh.11443. PMID: 33709889.

20. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F. Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos. GENESIS-SEFH 2016 [consultado 4/1/2023]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/Documents/GUIA_EE_IP_GENESIS-SEFH_19_01_2017.pdf

21. Rothman KJ. Declaration of Helsinki should be strengthened. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):442-5. PMID: 10938059; PMCID: PMC1127802.

 Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Rolapitant	A	2018	prevención emesis postquimioterapia	granisetrón /dexametasona	otro antagonista NK1	2. Inadecuado	
Ác. Obeticólico	A	2018	colangitis biliar primaria	placebo		5. Adecuado	aprobado cuando otras opciones son inadecuadas
Naloxegol	A	2016	estreñimiento por opioides	placebo		5. Adecuado	aprobado cuando otras opciones son inadecuadas
Budesonida	A	2019	esofagitis eosinofíca	placebo		5. Adecuado	se podría haber comparado con otros corticoides tópicos, pero se usan solo en formulación magistral
Dapagliflozina / Metformina	A	2020	DM2	glipizida, placebo		5. Adecuado	
Ertugliflozina / Metformina	A	2019	DM2	glimepirida, sitagliptina, placebo		5. Adecuado	
Semaglutida	A	2020	DM2	sitagliptina, dulaglutida, exenatida, insulina glargina, placebo		5. Adecuado	
Insulina Glargina / Lixisenatida	A	2018	DM2	insulina glargina, lixisenatida		5. Adecuado	
Insulina Asparta	A	2018	DM	insulina rápida		5. Adecuado	
Canagliflozina	A	2017	DM2	glimepirida, sitagliptina, placebo		5. Adecuado	
Empagliflozina	A	2017	DM2	glimepirida, placebo		5. Adecuado	
Albiglutida	A	2016	DM2	sitagliptina, glimepirida, liraglutida, pioglitazona, insulina lispro, placebo		5. Adecuado	
Alogliptina / Metformina	A	2016	DM2	glipizida, pioglitazona, placebo		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Givosiran	A	2021	porfiria hepática aguda	placebo		5. Adecuado	no existe alternativa satisfactoria
Metreleptina	A	2020	síndromes lipodis-tróficos	no comparado	placebo	1. Sin comparador (estudio no controlado)	aprobación en circunstancias excepcionales
Migalastat	A	2018	enfermedad de Fabry	algalsidasa, placebo		5. Adecuado	
Asfotasa Alfa	A	2017	hipofosfatemia pediátrica		?	0. Sin comparador por causa ética	enfermedad muy grave sin alternativas
Elosulfasa Alfa	A	2016	mucopolisacaridosis tipo IV A	placebo		5. Adecuado	
Cangrelor	B	2020	prevención de trombosis	clopidogetel	ticagrelor, prasugrel	4. Inicialmente adecuado	
Selexipag	B	2017	hipertensión pulmonar	placebo	ARE, inhibidores de ADE-5 en pacientes que no han usado uno de los 2	2. Inadecuado	la indicación permite uso cuando aún no se ha usado una de las dos alternativas, el IPT lo restringe
Fostamatinib	B	2021	trombocitopenia inmunitaria resistente	placebo	dudosos, posible esplenectomía	5. Adecuado	
Avatrombopag	B	2021	trombocitopenia grave en hepatopatía con procedimiento invasivo	placebo	lusutrombopag, transfusión de plaquetas	2. Inadecuado	
Emicizumab	B	2020	hemofilia A	sin tto (estudio no ciego)	factor VIII	2. Inadecuado	
Damoctocog Alfa Pegol	B	2018	hemofilia A		factor VIII recombinante o no	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Susoctocog Alfa	B	2018	hemorragia en hemofilia A		desensibilización, etc.	0. Sin comparador por causa ética	Sin tratamiento específico disponible. Aprobación en situaciones extraordinarias.
Albutrepenonacog Alfa	B	2017	hemofilia B		factor IX	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Efmorocetocog Alfa	B	2016	hemofilia A		factor VIII	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Lanadenumab	B	2021	angioedema hereditario		C1-inhibidor	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Guanfacina	C	2017	TDAH	placebo	psicoestimulantes	5. Adecuado	Aprobado cuando psicoestimulantes son ineficaces o inadecuados
Riociguat	C	2015	hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	placebo	cirugía (con dificultades y a veces ineficaz)	5. Adecuado	Aprobado en inoperable o persistente
Sacubitrilo / Valsartán	C	2016	insuficiencia cardíaca crónica	enalapril	añadir antagonista de aldosterona si no se ha utilizado	3. Parcialmente subóptimo	La indicación no restringe a pacientes que han recibido ya antagonistas de aldosterona, el IPT sí.
Alirocumab	C	2020	hipercolesterolemia	placebo		5. Adecuado	Versión 2 tras ECA con variables clínicas. Autorizado en pacientes con mal control previo.

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Fenofibrato / Simvastatina	C	2016	dislipemia mixta	simvastatina		5. Adecuado	
Dimetilfumarato	D	2018	psoriasis	sales de DMF, placebo	metotrexato, fototerapia, apremilast, etc.	2. Inadecuado	
Dupilumab	D	2022	asma grave no controlada	placebo	mepolizumab o similar, omalizumab	2. Inadecuado	
Ospemifeno	G	2019	atrofia vulvovaginal	placebo	estrógenos y andrógenos vaginales	5. Adecuado	aprobado cuando el tto hormonal local no es útil
Prasterona	G	2019	atrofia vulvovaginal	placebo	estrógenos vaginales	2. Inadecuado	la indicación no restringe a pacientes que no pueden utilizar estrógenos vaginales
Estrógenos Conjugados / Bazedoxifeno	G	2017	síntomas de meno-pausia	placebo	estrógenos con progestágenos	5. Adecuado	aprobado en pacientes que no pueden utilizar progestágenos
Pasireotida	H	2019	enfermedad de Cushing		ketoconazol, metirapona, etc.	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Paratohormona	H	2019	hipoparatiroidismo crónico	placebo	calcio, derivados de vitamina D	5. Adecuado	se aprueba en pacientes que no responden a tto convencional
Ceftolozano / Tazobactam	J	2022	neumonía adquirida en hospital	meropenem	dosis más elevada de meropenem	5. Adecuado	se acepta el comparador
Ceftarolina Fosamil	J	2021	infección comunitaria en piel y tejidos blandos	ceftriaxona		5. Adecuado	
Ceftazidima Avibactam	J	2018	infecciones complicadas	meropenem, doripenem		5. Adecuado	
Dalbavancina	J	2016	infecciones de piel	vancomicina + linezolid		5. Adecuado	
Isavuconazol	J	2016	aspergilosis invasora y mucormicosis	voriconazol (aspergilosis) / no controlado (mucormicosis)	voriconazol (aspergilosis) y anfotericina (mucormicosis)	5. Adecuado	Se registra como adecuado por la aspergilosis, en mucormicosis se ensayó en pacientes que ya usaron anfotericina y se indica cuando esta no se puede usar
Bedaquilina	J	2016	tuberculosis multirresistente	placebo + tratamiento optimizado		5. Adecuado	
Doravirina	J	2020	infección VIH	darunavir, otras combinaciones de alta actividad		5. Adecuado	
Dolutegravir/ Rilpivirina	J			combinaciones de alta actividad		5. Adecuado	
Tenofovir Alafenamida	J	2019	hepatitis B crónica	tenofovir		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Darunavir Cobicistat Emtricitabina Tenofovir Alafenamida	J	2018	infección VIH	terapia de alta actividad		5. Adecuado	
Glecaprevir + Pibrentasvir	J	2018	hepatitis C	sofosbuvir + daclatasvir		5. Adecuado	
Sofosbuvir + Velpatasvir	J	2017	sofosbuvir + ribavirina	otras combinaciones sin ribavirina		3. Parcialmente subóptimo	comparador subóptimo en genotipo 3
Elvitegravir Cobicistat Emtricitabina Tenofovir Alafenamida	J	2016	infección VIH	elvitegravir cobicistat emtricitabina tenofovir		5. Adecuado	
Cobicistat	J	2015	infección VIH	ritonavir		5. Adecuado	
Ledipasvir + Sofosbuvir	J	2015	hepatitis C	sin comparador	sobosbuvir + daclatasvir y otras combinaciones	1. Sin comparador (estudio no controlado)	Hay estudios controlados pero frente a otras pautas de la misma combinación, con o sin ribavirina
Dolutegravir	J	2015	infección VIH	combinaciones con raltegravir y otras		5. Adecuado	
Sofosbuvir + Ribavirina	J	2014	hepatitis C	peginterferón + ribavirina		5. Adecuado	
Pembrolizumab	L01	2022	melanoma adyuvancia	placebo		5. Adecuado	dabrafenib y trametinib aparecen más tarde
Pembrolizumab	L01	2022	ca cabeza y cuello avanzado 1L	cetuximab + platino + 5-FU		5. Adecuado	
Atezolizumab	L01	2022	CPNM metastásico 1L	QT con platino		5. Adecuado	
Nintedanib	L01	2022	enfermedad pulmonar intersticial crónica progresiva	placebo		5. Adecuado	se usan inmunosupresores off label y con evidencia escasa
Pembrolizumab + Axitinib	L01	2022	cáncer renal avanzado 1L	sunitinib		5. Adecuado	otras inmunoterapias han aparecido a la par
Células Cd3+ Autólogas Trasducidas Anti-Cd19	L01	2022	linfoma de células del manto en recaída	sin comparador	ibrutinib, temsirolimus, bortezomib, lenalidomida...	1. Sin comparador (estudio no controlado)	alternativas off label
Daratumumab + Vtd	L01	2021	mieloma múltiple candidatos a trasplante	Vtd	bortezomib + lenalidomida	5. Adecuado	sería útil comparación con bortezomib + lenalidomida (fuera de indicación, evidencia reciente)
Olaparib	L01	2022	cáncer de mama avanzado Her2-	capecitabina +eribulina + vinorelbina	íd. + taxano, antraciclina, hormonoterapia	3. Parcialmente subóptimo	parte de pacientes eran candidatas aún a taxano, antraciclina u hormonoterapia 2L
Nivolumab + Ipilimumab	L01	2022	ca células renales avanzado 1L	sunitinib		5. Adecuado	
Alpelisib	L01	2021	ca mama avanzado PIK3CA+	placebo	inhibidor CDK	2. Inadecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Trastuzumab Deruxtecán	L01	2022	cáncer de mama avanzado pretratado	sin comparador	capecitabina con o sin anti-Her2	1. Sin comparador (estudio no controlado)	pendiente ECA en línea previa a la autorizada
Atezolizumab	L01	2021	cáncer de mama triple negativo avanzado	nab-paclitaxel		5. Adecuado	
Mogamolizumab	L01	2021	micosis fungoide	vorinostat	bexaroteno	3. Parcialmente subóptimo	
Ibrutinib + Obinutuzumab	L01	2021	LLC	obinutuzumab	ibrutinib	3. Parcialmente subóptimo	Subóptimo en alto riesgo y FIT
Trastuzumab Emtansina	L01	2021	cáncer de mama Her2+ adyuvancia	trastuzumab	trastuzumab + pertuzumab	5. Adecuado	Se podría haber usado pertuzumab, pero es posterior al diseño del estudio y su beneficio es escaso
Brigatinib	L01	2021	cáncer de pulmón no microcítico 1L	crizotinib	alectinib	4. Inicialmente adecuado	
Ramucirumab	L01	2021	carcinoma hepatocelular	placebo	cabozantinib	4. Inicialmente adecuado	
Dabrafenib + Trametinib	L01	2021	adyuvancia de melanoma BRAF+	placebo		5. Adecuado	Los estudios de inmunoterápicos, que serían comparadores ideales, salieron prácticamente en paralelo.
Pertuzumab	L01	2021	cáncer de mama Her2+ adyuvancia	placebo		5. Adecuado	
Trifluridina + Tipiracilo	L01	2021	cáncer gástrico	placebo		5. Adecuado	Autorizado tras fracaso a opciones eficaces.
Dacomitinib	L01	2020	cáncer de pulmón no microcítico EGFR+ 1L	gefitinib	afatinib, osimertinib	4. Inicialmente adecuado	
Padeliporfina	L01	2020	adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo	vigilancia	terapia focal	3. Parcialmente subóptimo	
Durvalumab	L01	2020	cáncer de pulmón no microcítico mantenimiento tras quimiorradioterapia	placebo		5. Adecuado	
Rucaparib	L01	2020	cáncer de ovario refractario BRCA+	sin comparador	placebo	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Abemaciclib	L01	2020	cáncer de mama avanzado	placebo		5. Adecuado	
Dabrafenib + Trametinib	L01	2019	cáncer de pulmón no microcítico BRAF+	sin comparador	inmunoterapia, quimioterapia	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Pembrolizumab	L01	2019	cáncer de cabeza y cuello	quimioterapia	nivolumab	4. Inicialmente adecuado	
Brentuximab Vedotina	L01	2019	linfoma cutáneo de células T CD30+	metotrexato, bexaroteno		5. Adecuado	
Pembrolizumab Aladido A Quimioterapia	L01	2019	adenocarcinoma de pulmón	platino más pemtrexed, este hasta progresión		5. Adecuado	
Niraparib	L01	2019	cáncer de ovario BRCA + mantenimiento	placebo		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Daratumumab+Vrd	L01	2019	mieloma múltiple no candidatos a trasplante 1 L	VRd	esquemas con lenalidomida +/- bortezomib	4. Inicialmente adecuado	
Inotuzumab Ozogamicina	L01	2019	LLA	quimioterapia elegida por investigador		5. Adecuado	
Osimertinib	L01	2019	cáncer de pulmón no microcítico EGFR+ 1L	erlotinib o gefitinib		5. Adecuado	
Tivozanib	L01	2019	cáncer renal avanzado 1L	sorafenib	sunitinib	2. Inadecuado	en la práctica se prefiere uso de sunitinib por tolerabilidad
Midostaurina	L01	2019	mastocitosis	sin comparador		0. Sin comparador por causa ética	
Tisagenlecleucel	L01	2019	LLA refractaria	sin comparador	dofarabina, blinatumomab, paliativo, etc.	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Avelumab	L01	2018	carcinoma de células de Merkel	sin comparador	quimioterapia, paliativo	1. Sin comparador (estudio no controlado)	se esperan datos más maduros, pero no ECA
Pembrolizumab	L01	2018	cáncer de pulmón no microcítico	quimioterapia basada en platino con o sin mantenimiento		5. Adecuado	
Ixazomib + Lenalidomida Y Dexametasona	L01	2018	mieloma múltiple en recaída	placebo + lenalidomida y dexametasona		5. Adecuado	
Nivolumab	L01	2018	linfoma de Hodgkin	sin comparador	lenalidomida, brentuximab vedotina, paliativo, etc.	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Carfilzomib + Lenalidomida Y Dexametasoma	L01	2018	mieloma múltiple en recaída	lenalidomida y dexametasona		5. Adecuado	
Osimertinib	L01	2018	cáncer de pulmón no microcítico T790Mmut	quimioterapia		5. Adecuado	
Lenvatinib + Everolimus	L01	2018	cáncer renal 2L	lenvatinib o everolimus en monoterapia	nivolumab, cabozantinib	4. Inicialmente adecuado	el estudio pivotal empezó en 2010, 5 años antes de la publicación del estudio de nivolumab
Pembrolizumab	L01	2018	carcinoma uroterial avanzado pretratado	taxanos o vinflunina		5. Adecuado	
Ribociclib + Tratamiento Hormonal	L01	2018	cáncer de mama luminal	placebo + tratamiento hormona		5. Adecuado	
Atezolizumab	L01	2018	cáncer de pulmón no microcítico pretratado	docetaxel		5. Adecuado	
Daratumumab + Ld O Vd	L01	2018	mieloma múltiple en recaída	Ld o Vd		5. Adecuado	
Nivolumab	L01	2018	cáncer de cabeza y cuello pretratado	docetaxel, cetuximab, metotrexato		5. Adecuado	
Ibrutinib + Bendamustina Y Rituximab	L01	2018	LLC pretratado	bendamustina y rituximab		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Eribulina	L01	2017	liposarcoma irrecesable pretratado	daunorubicina		5. Adecuado	los estudios de eribulina y trabectedina (otra alternativa) fueron casi paralelos
Necitumumab + Quimioterapia Con Platino	L01	2017	cáncer de pulmón no microcítico escamoso	quimioterapia con platino		5. Adecuado	
Elotuzumab + Ld	L01	2017	mieloma múltiple en recaída	Ld		5. Adecuado	
Nivolumab	L01	2017	cáncer renal pretratado	everolimus		5. Adecuado	
Pertuzumab	L01	2017	neoadyuvancia c cáncer de mama	trastuzumab y quimioterapia		5. Adecuado	
Daratumumab	L01	2017	mieloma múltiple refractario	sin comparador	pomalidomida, carfilzomib, paliativo	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Trifluridina + Tipiracilo	L01	2016	cáncer colorrectal	mejor tratamiento de soporte		5. Adecuado	
Panobinostat + Vd	L01	2016	mieloma múltiple en recaída	Vd		5. Adecuado	
Ramucirumab	L01	2016	cáncer de pulmón no microcítico pretratado	docetaxel		5. Adecuado	
Cobimetinib + Vemurafenib	L01	2016	melanoma metastásico BRAF+	vemurafenib		5. Adecuado	
Cabozantinib	L01	2016	cáncer de tiroides	placebo	vandetanib	4. Inicialmente adecuado	
Ibrutinib	L01	2016	linfoma de células del manto en recaída	sin comparador	temsirolimus, bortezomib, lenalidomida...	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Idelalisib + Rituximab	L01	2016	linfoma folicular	sin comparador	rituximab, bendamustina...	1. Sin comparador (estudio no controlado)	
Trametinib + Dabrafenib	L01	2016	melanoma avanzado BRAF+	dabrafenib		5. Adecuado	
Pembrolizumab	L01	2016	melanoma avanzado	ipilimumab		5. Adecuado	
Nintedanib + Docetaxel	L01	2015	cáncer de pulmón no microcítico	placebo + docetaxel		5. Adecuado	
Obinutuzumab + Clorambucilo	L01	2015	LLC	rituximab + clorambucilo	bendamustina + rituximab, ofatumumab	2. Inadecuado	
Ramucirumab +/- Docetaxel	L01	2015	cáncer gástrico	docetaxel, placebo		5. Adecuado	
Trastuzumab Emtansina	L01	2015	cáncer de mama avanzado pretratado	lapatinib + capecitabina		5. Adecuado	
Ipilimumab + Dacarbazina	L01	2015	melanoma avanzado	placebo + dacarbazine		5. Adecuado	
Afatinib	L01	2015	cáncer de pulmón no microcítico	cisplatino + pemetrexed	erlotinib, gefitinib	2. Inadecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Regorafenib	L01	2015	cáncer colorrectal 3L	placebo		5. Adecuado	
Decitabina	L01	2014	citarabina bajas dosis	azacitidina		4. Inicialmente adecuado	
Vemurafenib	L01	2013	melanoma avanzado BRAF+	dacarbazina		5. Adecuado	
Enzalutamida	L02	2021	cáncer de próstata hormonoresistente no metastásico	placebo		5. Adecuado	
Apalutamida	L02	2021	cáncer de próstata hormonoresistente no metastásico	placebo		5. Adecuado	
Darolutamida	L02	2021	cáncer de próstata hormonoresistente no metastásico	placebo		5. Adecuado	
Enzalutamida	L02	2015	ca próstata metástásico resistente a castración	placebo	abiraterona	2. Inadecuado	
Lipegfilgrastim	L03	2015	profilaxis en q uimioterapia	lipipegfilgrastim	pegfilgrastim	5. Adecuado	
Filgotinib	L04	2022	artritis reumatoide	adalimumab		5. Adecuado	
Ikekizumab	L04	2021	espondiloartritis	adalimumab		5. Adecuado	
Anakinra	L04	2021	fiebre mediterránea	placebo	canakinumab	2. Inadecuado	
Pomalidomida + Bortezomib + Dexametasona	L04	2021	mieloma múltiple 2L	bortezomib + dexametasona	combinaciones con daratumumab o carfilzomib	2. Inadecuado	
Upadacitinib	L04	2020	artritis reumatoide	adalimumab		5. Adecuado	
Canakinumab	L04	2020	artritis gotosa	acetónido de triamcinolona		5. Adecuado	
Daravdstrocel	L04	2019	fístulas eprianales complejas	placebo		5. Adecuado	tratamiento acoplado a cirugía
Eculizumab	L04	2019	miastenia gravis refractaria	placebo		5. Adecuado	existen alternativas en la práctica, pero no aprobadas y de evidencia pobre
Tildrakizumab	L04	2019	psoriasis	etanercept		5. Adecuado	Por comparaciones indirectas ajustadas, hay comparadores más fuertes entre los biológicos
Tofacitinib	L04	2019	artritis psoriásica	adalimumab		5. Adecuado	
Ikekizumab	L04	2019	artritis psoriásica	adalimumab		5. Adecuado	
Ocrelizumab	L04	2019	esclerosis múltiple	interferón beta		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Cladribina	L04	2018	esclerosis múltiple	placebo	interferón, natalizumab, fingolimod	2. Inadecuado	
Lenalidomida	L04	2018	mantenimiento tras trasplante el mieloma múltiple	placebo		5. Adecuado	
Baricitinib	L04	2018	artritis reumatoide	adalimumab y otros		5. Adecuado	
Ustekinumab	L04	2017	enfermedad de Crohn	placebo	anti-TNF, vedolizumab	3. Parcialmente subóptimo	Algunos pacientes incluidos en estudios eran candidatos a anti-TNF
Pirfenidona	L04	2016	fibrosis pulmonar idopática	placebo		5. Adecuado	
Secukinumab	L04	2016	artritis psoriásica	placebo	anti-TNF, vedolizumab	2. Inadecuado	
Siltuximab	L04	2016	enfermedad de Castleman	placebo		5. Adecuado	tocilizumab y rituximab son opciones en ocasiones pero la evidencia es limitada
Apremilast	L04	2015	psoriasis	placebo	anti-TNF	2. Inadecuado	
Teriflunomida	L04	2015	esclerosis múltiple	interferón beta		5. Adecuado	
Alemtuzumab	L04	2015	esclerosis múltiple	interferón beta		5. Adecuado	
Pomalidomida + Dexametasona	L04	2015	mieloma múltiple refractario	dexametasona dosis altas		5. Adecuado	
Lesinurad + Allopurinol O Febuxostat	M	2018	hiperuricemia refractaria	placebo + allopurinol o febuxostat		5. Adecuado	
Burosumab	M	2022	raquitismo ligado a cromosoma X	fosfato + vitamina D		5. Adecuado	
Onasemnogene Abeparvovec	M	2021	atrofia medular espinal	sin comparador	nusinersen	0. Sin comparador por causa ética	cuando empezó el estudio en 2017 ya se disponía del pivotal de nusinersen
Ataluren	M	2017	distrofia muscular de Duchenne	placebo		5. Adecuado	
Galcanezumab	N	2019	profilaxis de migraña	placebo	toxina botulínica	3. Parcialmente subóptimo	
Cannabidiol + Clobazam	N	2020	S. Lennox-Gastaut	placebo + clobazam		5. Adecuado	
Opicapona	N	2017	E. Parkinson	entacapona		5. Adecuado	
Melatonina	N	2022	insomnio en niños/ adolescentes con trastorno de espectro autista			5. Adecuado	se utilizan diversos medicamentos sin indicación aprobada y con evidencia limitada
Lurasidona	N	2019	esquizofrenia	olanzapina, quetiapina		5. Adecuado	

S1. Tabla de recogida de datos principales del estudio.

Fármaco	Atc	Año del informe	Indicación	Comparador/es	Comparador preferible	Tipo de Comparador	Observaciones
Aripiprazol Im Depot	N	2019	esquizofrenia	aripiprazol oral		5. Adecuado	
Idébenona	N	2019	neuropatía óptica hereditaria de Leber	placebo		5. Adecuado	
Tafamidis	N	2022	amiloidosis cardiaca por transtiretina	placebo		5. Adecuado	
Inotersen	N	2020	amiloidosis heredotaria por transtiretina	placebo	tafamidis, patisiran, diflunisal	2. Inadecuado	
Tafamidis	N	2014	amiloidosis por transtiretina estadio I	placebo		5. Adecuado	
Benralizumab	R	2019	asma grave no controlada	placebo	mepolizumab, omalizumab	3. Parcialmente subóptimo	Mepolizumab no dio tiempo a incluirlo, pero algunos pacientes eran candidatos a omalizumab.
Reslizumab	R	2019	asma grave no controlada	placebo	mepolizumab, omalizumab	3. Parcialmente subóptimo	Mepolizumab no dio tiempo a incluirlo, pero algunos pacientes eran candidatos a omalizumab.
Bromuro De Aclidinio+ Formoterol	R	2015	enfermedad pulmonar obstructiva crónica	bromuro de aclidino o formoterol	combinaciones de LAMA/LABA	2. Inadecuado	
Bromuro De Umclidinio	R	2015	enfermedad pulmonar obstructiva crónica	placebo	bromuro de tiotropio	2. Inadecuado	
Indacaterol+ Bromuro De Glicopirronio	R	2015	enfermedad pulmonar obstructiva crónica	glucopirronio+ tiotropio, fluticasona+ salmeterol		5. Adecuado	
Tezacaftor+ Ivacaftor	R	2019	fibrosis quística	placebo	lumacaftor+ ivacaftor en parte de los pacientes	4. Inicialmente adecuado	
Ciclosporina	S	2021	queratoconjuntivitis vernal	vehículo inerte		5. Adecuado	Se usa ciclosporina en fórmula magistral
Cenegermina	S	2019	queratitis neurotrófica	vehículo inerte		5. Adecuado	Se usa suero autólogo pero la evidencia es muy débil
Ciclosporina	S	2017	queratitis grave	vehículo inerte		5. Adecuado	Se usa ciclosporina en fórmula magistral
Brinzolamida/ Brimonidina	S	2015	reducción de hipertensión ocular	brinzolamida+ brimonidina por separado		5. Adecuado	
Patiromer	V	2017	hiperpotasemia	placebo+ IECA/ARA (esto en ambas ramas)	resinas intercambiadoras de cationes	2. Inadecuado	
Oxihidróxido Sucroféricico	V	2016	quelante de fósforo para dializados	sevelamero		5. Adecuado	
Edotreotido	V	2018	localización de tumores neuroendocrinos	sin comparador	otros radiofármacos	1. Sin comparador (estudio no controlado)	se basa en revisión no sistemática de bibliografía no experimental
Radio-223	V	2015	cáncer de próstata	placebo + mejor tratamiento estándar (esto en ambas ramas)		5. Adecuado	