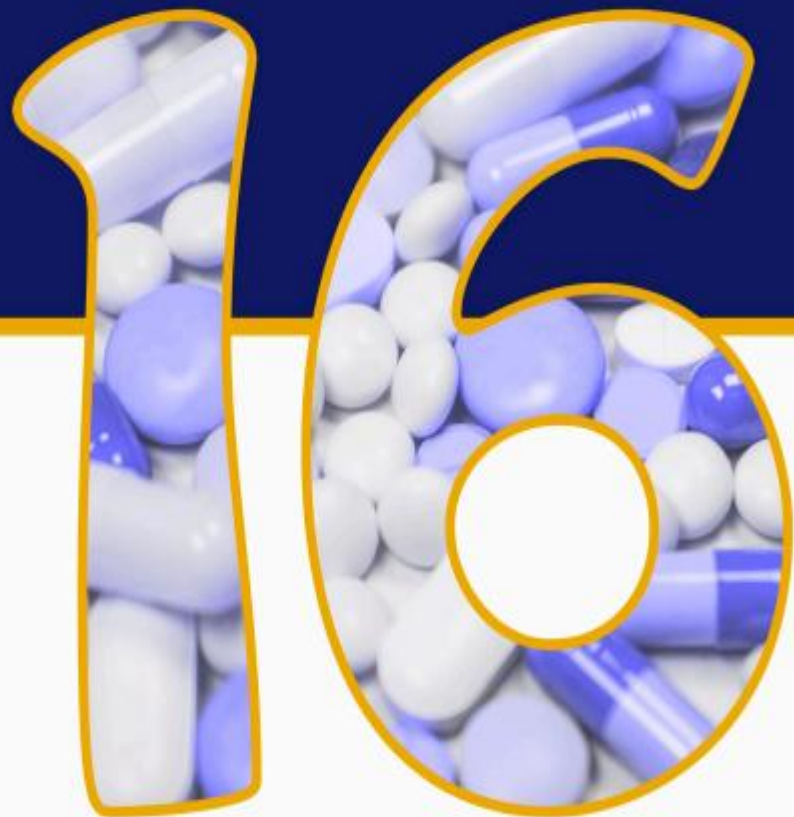




Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos

Del 4 al 7 de junio de 2018
Palma (Baleares)

Taller de eficacia y seguridad: de la teoría a la práctica

Leonor Periañez Parraga

Servei Farmàcia hospitalària

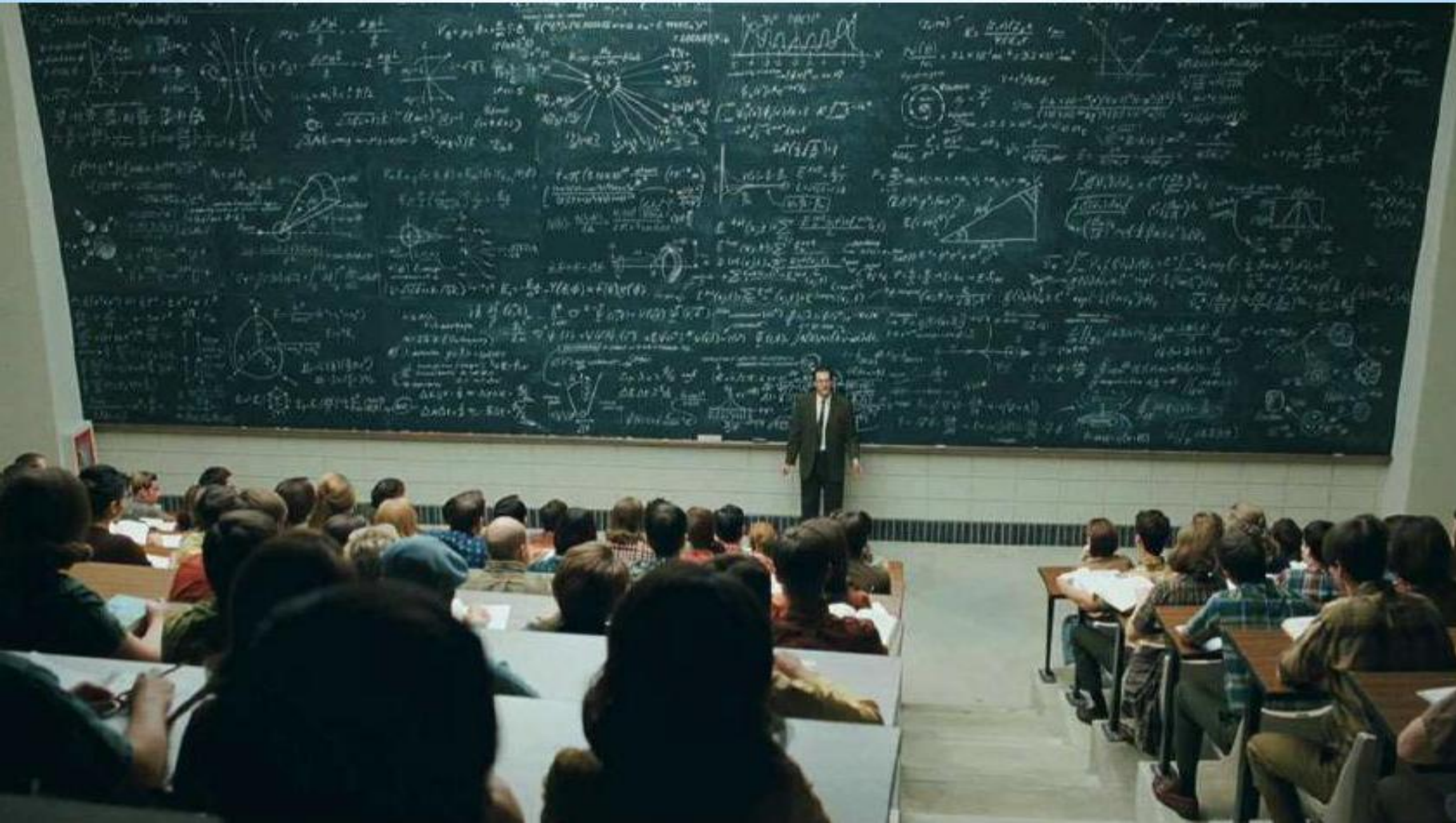
Hospital Universitari Son Espases



@leonorperianez



leonord.perianez@ssib.es



EFICACIA... ALLÁ VAMOS!!



5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Descripción de la búsqueda bibliográfica: criterios y resultados de la misma.

Programa MADRE versión 4.0
Informe Base

Estudio TR701-112 (ESTABLISH-1)

- Fase III
- doble ciego
- con doble enmascaramiento internacional
- multicéntrico
- aleatorizado
- controlado
- de no inferioridad

Se comparó la eficacia y seguridad de tedizolid fosfato (200 mg por vía oral en dosis única diaria durante 6 días) con linezolid (600 mg por vía oral cada 12 horas durante 10 días) en ABSSSI en adultos.

Estudio TR701-113 (ESTABLISH-2)

- Fase III
- doble ciego
- con doble enmascaramiento internacional
- multicéntrico
- aleatorizado
- controlado
- de no inferioridad

Se comparó la eficacia y seguridad de tedizolid fosfato (administrado en dosis única diaria de 200 mg por vía i.v., con posibilidad de cambio a vía oral durante 6 días) con linezolid (600 mg por vía IV, con posibilidad de cambio a vía oral cada 12 horas durante 10 días) en infecciones bacterianas agudas de la piel y sus estructuras.

Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

Andrew F. Shorr,^a Thomas P. Lodise,^b G. Ralph Corey,^c Carisa De Anda,^d Edward Fang,^d Anita F. Das,^e Philippe Prokocimer^d

Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA^a; Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, New York, USA^b; Duke University Health System, Durham, North Carolina, USA^c; Cubist Pharmaceuticals, San Diego, California, USA^d; InClin, Inc., San Mateo, California, USA^e

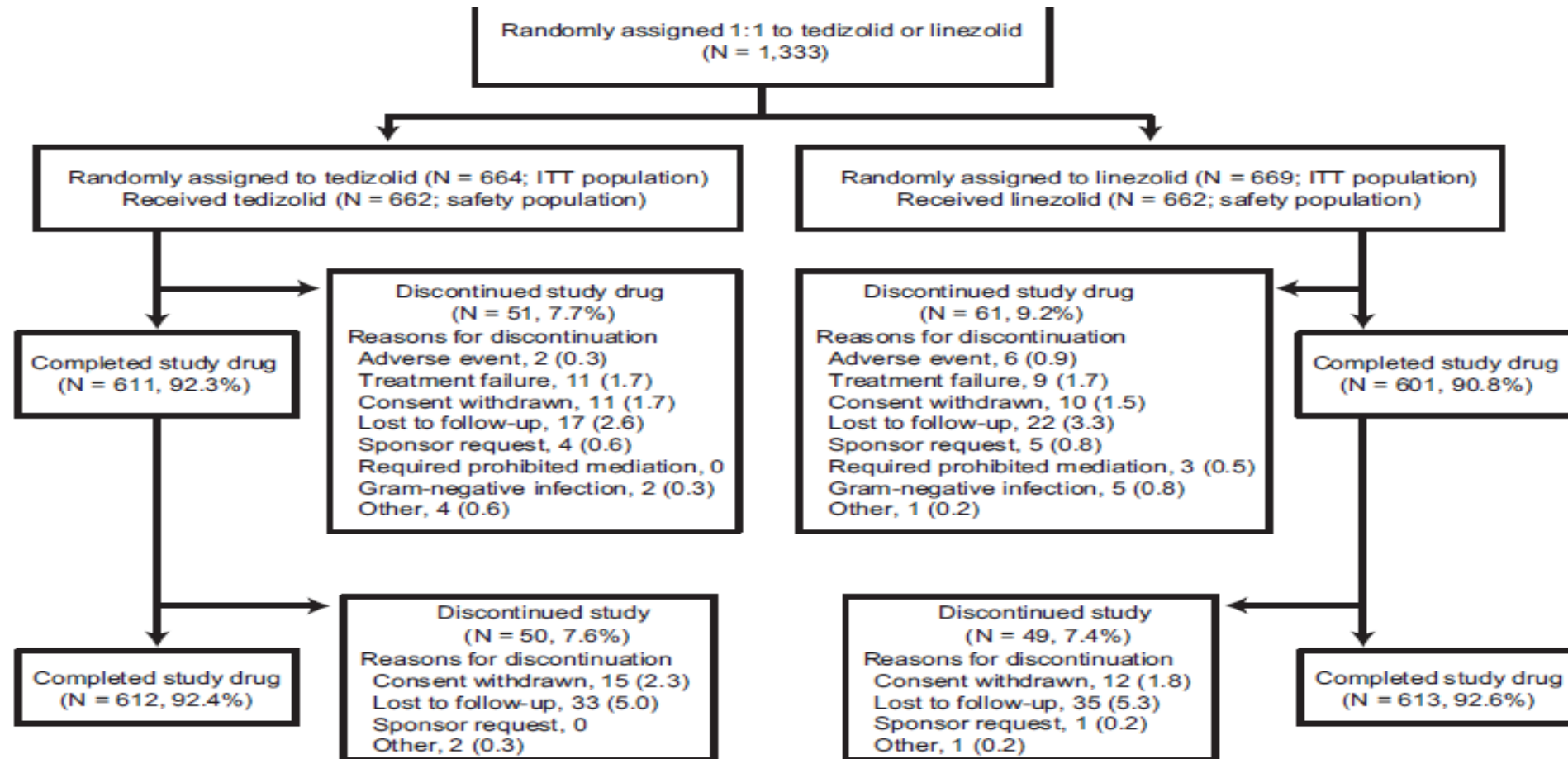


FIG 1 Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) diagram showing patient disposition for the pooled analysis of ESTABLISH-1 and ESTABLISH-2 phase 3 trials.

5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

Cuadro informativo de definición de las variables usadas en el ensayo clínico
Relación entre medidas intermedias y medidas finales aportadas: clasificar relación entre variable subrogada y final.

MATERIALS AND

METHODS

Study Design

The Efficacy and Safety of Tedizolid in Acute Skin Structure Infection: Linezolid Therapy (E-TECTA) was a randomized, double-blind, parallel, controlled, phase 3 noninferiority trial designed to evaluate the efficacy and safety of 200 mg of tedizolid phosphate administered twice daily for 6 days vs 600 mg of linezolid administered twice daily for 6 days in the treatment of acute skin structure infections (cellulitis/erysipelas, abscesses, or wound

Patients

Adults aged 18 years or older, who were eligible for enrollment if they had cellulitis/erysipelas, abscess, or wound infection with erythema with a minimum surface area of 75 cm² (from toe to toe, length × width) by at least 1 local and systemic (adenopathy) or 1 systemic (temperature $\geq 38^{\circ}\text{C}$, white blood cell count $\geq 10\,000/\mu\text{L}$ or $<4000/\mu\text{L}$, or $>10\%$ of immature neutrophils) sign of infec-

tion. Patients in the CE-PTE analysis set completed the investigator's assessment of outcome at the PTE visit without major protocol violations or receipt of treatments that might confound outcomes.

Efficacy Assessments

The primary efficacy outcome was early clinical response at the 48- to 72-hour assessment in the ITT analysis set. Each patient was categorized as a treatment responder, nonresponder, or indeterminate according to objective criteria. A treatment responder was afebrile (temperature $\leq 37.6^{\circ}\text{C}$ at the 48- to 72-hour assessment and confirmed within the next 3-24 hours), had cessation of primary ABSSSI lesion spread (defined as no increase in lesion surface area [length × width]) compared with baseline, did not receive prohibited concomitant antibiotics, and did not die of any cause. A patient classified as indeterminate had data missing that were necessary to determine a treatment response. A treatment nonresponder did not meet the criteria for a responder or an indeterminate (ie, had an increase in lesion surface area or fever).

The secondary outcomes were defined as (1) an objective sustained clinical response (using the same criteria as early response) at the EOT in the ITT analysis set; (2) an objective sustained clinical response at the EOT in the CE-EOT analysis set; (3) the investigator's assessment of clinical success at the PTE in the ITT analysis set; and (4) the investigator's assessment of clinical success at the PTE in the CE-PTE analysis set.

Components of sustained clinical response were the same as early re-

sponse of the data and to correspond with evolving regulatory thinking. These analyses excluded temperature as a variable and outcomes were defined as (1) no increase in lesion area from baseline at the 48- to 72-hour assessment; (2) 20% or greater decrease in lesion area from baseline at the 48- to 72-hour assessment (the primary efficacy outcome proposed by the Foundation for the National Institutes of Health)¹⁷; and (3) no increase in lesion area, length, or width from baseline at the 48- to 72-hour assessment. A prespecified sensitivity analysis of the secondary outcome of sustained clinical response did not include the presence or absence of pain. Patients who were treatment nonresponders or indeterminates at the 48- to 72-hour assessment were not carried forward as treatment failures to the EOT visit, but were instead assessed for a response at this visit. This is consistent with the draft guidance¹³ issued after the initiation of the trial and agreed upon with the FDA.

Safety assessments included adverse events, clinical chemistry and hematology laboratory results, vital signs and electrocardiograms, and physical examinations. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) are those that occurred or worsened after the first dose of study drug. Version 13.1 of the Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Maintenance and Support Services Organization) was used to code adverse events.

Microbiology methods are detailed in the eMethods.

Statistical Methods

The sample size was calculated using the method of Farrington and Man-

ningham¹⁸ for a noninferiority trial ranging study in which 90.6% (95% CI, 80.7%-96.5%) of patients in the 200 mg of tedizolid phosphate group had no increase in lesion size and 100% had no fever at the day 3 assessment.¹⁵ The noninferiority margin of 10% was based on linezolid efficacy,¹¹ and was agreed upon in a special protocol assessment with the FDA.¹⁵

Exact 95% confidence intervals for point estimates were determined using the method of Clopper and Pearson.¹⁹ Noninferiority for the primary and secondary efficacy outcomes was determined based on the lower limit of the 2-sided 95% confidence intervals for the difference in treatment response rates. The 95% confidence intervals were computed using the method proposed with stratification (for presence or absence of fever at baseline) by Miettinen and Nurminen.²⁰ Noninferiority was concluded if the lower limit of the 95% confidence interval was greater than -10%. Indeterminates (ie, patients with missing data) were considered treatment nonresponders for the primary efficacy outcome.

To control for inflation of the overall type I error rate, the hierarchical testing procedure of Westfall and Krishen²¹ was used with the order of the testing procedure as indicated above for secondary outcomes. Safety data were summarized by treatment group using the numbers and percentages of patients. All statistical analyses were performed using SAS version 9.2 (SAS Institute Inc).

RESULTS

Patient Disposition and Analysis Sets

A total of 667 patients were randomized to receive tedizolid phosphate or

linezolid phosphate and linezolid tablets were

2 (ESTABLISH-1)

was higher than 38°C.

Instrucciones

Time Points and Analysis Sets

Response to treatment was assessed at the 48- to 72-hour visit after the first dose of study drug, at the end-of-treatment (EOT; day 11 relative to the first dose of either study drug on day 1) visit, and at the posttherapy evaluation (PTE; 7-14 days after the EOT) visit. The last day of active therapy was day 6 for patients in the tedizolid phosphate group and day 10 for those in the linezolid group.

The intent-to-treat (ITT) analysis set included all randomized patients. The safety analysis set included all patients who were randomized and received at least 1 dose of study drug. The clinically evaluable (CE) analysis set included all patients in the ITT set who complied with the protocol without major violations and completed specified assessments for a particular outcome. There were 2 CE sets. Patients in the CE-EOT analysis set completed the 48- to 72-hour and EOT assessments without major protocol violations or receiving treatments that might confound outcomes (nonsteroidal anti-inflammatory drugs or oral steroids up to 72 hours or concomitant antibiotics at any

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

El objetivo de este apartado es presentar los resultados de los ensayos de forma comprensible y resumida, para que el lector vaya avanzando en el análisis. Se expondrá sólo la información necesaria, con la posibilidad de ampliar esta información en anexos al final del informe. Se establecen dos estrategias para la presentación de resultados:

A-Medicamentos de registro reciente y pocos ensayos pivotaes. En general, seguir el modelo de presentación de datos de la tabla 1, utilizando una tabla para cada ensayo. Siempre que sea posible los resultados se expresarán utilizando medidas finales; si son dicotómicas utilizaremos RAR y NNT con sus IC95%, pero el modelo general debe adaptarse al tipo de variable (ver instrucciones). Los resultados secundarios y de subgrupos se presentan sólo si son de interés para la evaluación. Los datos completos podrán presentarse en un anexo al final del informe

B-Medicamentos de registro antiguo y muchos ensayos disponibles. Resumir información de todos ellos en una sola tabla

[Instrucciones](#)

Tabla 1. Modelo general de tabla de resultados de eficacia:

Referencia:

Nº de pacientes:

Diseño:

Fase del ensayo, aleatorización, ciego o abierto, etc.

Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

Criterios de inclusión:

Criterios de exclusión:

Pérdidas:

Tipo de análisis:

Cálculo de tamaño muestral:

Resultados

Variable evaluada en el	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR	NNT	
Resultado principal -Breve descripción variable	()	()			
Resultado secundario de interés -Breve descripción	()	()			
Resultado por subgrupo -Breve descripción	()	()			

-Calculadoras para variables binarias: RAR y NNT y sus IC 95 %. [CASPE](#); SIGN: [Pulse aquí](#).
 -Calculadora para variables continuas: R.Saracho. Pulse aquí
 -Calculadora para las medidas del efecto de resultados en salud (variables dicotómicas) [Pulse aquí](#)
 -Otras calculadoras/programas en página [GENESIS](#)

6.2 Ensayos Clínicos comparativos

Philippe Prokocimer et al. **Tedizolid Phosphate vs Linezolid for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections The ESTABLISH-1 Randomized Trial.** JAMA, February 13, 2013—Vol 309, No. 6

- Nº pacientes: 667
 - Diseño: un ensayo clínico de no inferioridad, fase III, multicéntricos, aleatorizados y ciegos para el investigador.
 - Tratamiento:
 - Activo → TEDIZOLID 200 MG / 24H VO (6 días)
 - Control → LINEZOLID 600 MG / 12 H VO (10 días)
 - Criterios:
 - Inclusión: pacientes ≥18 años con diagnóstico de infección bacteriana aguda de piel y sus estructuras (ABSSSI) con sospecha o documentación de estar causada por microorganismos Gram-positivos y cuyas lesiones cumplan los siguientes requisitos: celulitis/ erisipelas, absceso cutáneo mayor o infecciones de heridas con una lesión mínima de 75cm² y al menos un signo de infección regional o sistémica (linfadenopatía, fiebre ≥ 38°C, ≥ 10% de neutrófilos inmaduros o conteo anormal de leucocitos en sangre periférica).
 - Exclusión: con tratamiento antibiótico previo (96 h antes de la primera dosis del estudio) con actividad frente a al tratamiento anterior; pacientes con ABSSSI no complicada o asociada con catéter vascular, tromboflebitis; pacientes con quemaduras, úlceras de pie diabético y complicaciones locales como osteo-articulares o infecciones.
- Tipo de Análisis: análisis por ITT, mITT, clínicamente evaluable y microbiológicamente evaluable (**valor δ 10%**, IC 95%).
- La determinación de no inferioridad requirió que el límite inferior del intervalo de confianza del 95% (IC-95%) fuera mayor del -10%, en cumplimiento de las recomendaciones de la Agencia Europea de Medicamentos

Variable de eficacia evaluada en el estudio	TEDIZOLID N=332 (%)	LINEZOLID N=335 (%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNT (IC 95%)*
VARIABLE PRINCIPAL (1): Clinical response at the 48- to 72-h assessment (ITT analysis set)					
VARIABLE SECUNDARIAS (4): Sustained at the EOT assessment (ITT analysis set)					

(*) RAR y NNT o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05
-Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe
EOT: end-of-treatment
* No significativo



Instrumentos para la lectura crítica

Glosario según tipo de estudios

Calculadoras

Publicaciones

Apps

Inicio » Herramientas » Calculadoras

Calculadoras

<u>Título</u> ▲	Descripción	Archivo	Fecha de actualización
Calculadora de metaanálisis de supervivencia	Calculadora <i>excel</i> . Autor: Joaquín Primo.	 calculadora_supervivencia.xls mostrado 711 veces	04.11.2015
Calculadora para diagnóstico	Calculadora <i>excel</i> . Autor: Joaquín Primo.	 calculadora_diagnostico.xls mostrado 887 veces	04.11.2015
Calculadora para metaanálisis	Calculadora <i>excel</i> . Autor: Joaquín Primo.	 calculadora_metaanalisis.xls mostrado 676 veces	04.11.2015
Calculadora tratamiento	Calculadora <i>excel</i> . Autor: Joaquín Primo.	 calculadora_tratamiento.xls mostrado 1293 veces	04.11.2015

Referencia:

Duración del seguimiento:

IC 95%

NNT

Riesgo basal comparado

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	335	332
Pacientes perdidos	0	0
Pacientes con evento	266	264
Pacientes evaluados	335	332
Tasa de pérdidas	0.0 %	0.0 %

Duración del seguimiento: 0.0

	EVALUADO		IC 95%	
RA control	79.4	%	28.5%	47.5 %
RA experimental	79.5	%	17.7%	34.7 %
RR	1.00		0.93	1.08
RRR	0.1	%	-8.2%	7.3 %
RAR	0.1	%	-6.0%	6.2 %
NNT	869		-17	16
OR	0.58		0.80	1.27

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD					
GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL				
		IC 95%			
38.0	%	28.5%	47.5	%	
26.2	%	17.7%	34.7	%	
0.69		0.46	1.04		
-31.0	%	-31.0%	3.9	%	
-11.8	%	-24.5%	1.0	%	
-9		101	-5		
0.58		0.32	1.05		

6.2 Ensayos Clínicos comparativos

Philippe Prokocimer et al. **Tedizolid Phosphate vs Linezolid for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections The ESTABLISH-1 Randomized Trial.** JAMA, February 13, 2013—Vol 309, No. 6

- Nº pacientes: 667
 - Diseño: ensayo clínico de no inferioridad, fase III, multicéntricos, aleatorizados y ciegos para el investigador.
 - Tratamiento:
 - Activo → TEDIZOLID 200 MG / 24H VO (6 días)
 - Control → LINEZOLID 600 MG / 12 H VO (10 días)
 - Criterios:
 - Inclusión: pacientes ≥18 años con diagnóstico de infección bacteriana aguda de piel y sus estructuras (ABSSSI) con sospecha o documentación de estar causada por microorganismos Gram-positivos y cuyas lesiones cumplieran los siguientes requisitos: celulitis/ erisipelas, absceso cutáneo mayor o infecciones de heridas con una lesión mínima de 75cm2 y al menos un signo de infección regional o sistémica (linfadenopatía, fiebre ≥ 38°C, ≥ 10% de neutrófilos inmaduros o conteo anormal de leucocitos en sangre periférica).
 - Exclusión: con tratamiento antibiótico previo (96 h antes de la primera dosis del estudio) con actividad frente a Gram-positivos; con infección en la misma zona y fracaso al tratamiento anterior; pacientes con ABSSSI no complicada o asociada con catéter vascular, tromboflebitis o cirugía que no fuera limpia. También se excluyeron pacientes con quemaduras, úlceras de pie diabético y complicaciones locales como osteo-articulares o infecciones necrotizantes.
- Tipo de Análisis: análisis por ITT, mITT, clínicamente evaluable y microbiológicamente evaluable (**valor δ 10%**, IC 95%).

Variable de eficacia evaluada en el estudio	TEDIZOLID N=332 (%)	LINEZOLID N=335 (%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNT (IC 95%)*
VARIABLE PRINCIPAL (1): Clinical response at the 48- to 72h (ITT analysis set)	264/332 (79.5)	266/335 (79,4)	0,1% (-6 a 6,2%)	*	869
VARIABLE SECUNDARIAS (4): Sustained at the EOT assessment (ITT analysis set)	230/332 (69.3)	241/335 (71.9)	-2,7% (-9,6 a 4,2%)	*	-38

(*) RAR y NNNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

-Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe

EOT: end-of-treatment

* No significativo

6.2 Ensayos Clínicos comparativos

Philippe Prokocimer et al. **Tedizolid Phosphate vs Linezolid for Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections The ESTABLISH-1 Randomized Trial.** JAMA, February 13, 2013—Vol 309, No. 6

- Nº pacientes: 667
 - Diseño: ensayo clínico de no inferioridad, fase III, multicéntricos, aleatorizados y ciegos para el investigador.
 - Tratamiento:
 - Activo → TEDIZOLID 200 MG / 24H VO (6 días)
 - Control → LINEZOLID 600 MG / 12 H VO (10 días)
 - Criterios:
 - Inclusión: pacientes ≥18 años con diagnóstico de infección bacteriana aguda de piel y sus estructuras (ABSSSI) con sospecha o documentación de estar causada por microorganismos Gram-positivos y cuyas lesiones cumplieran los siguientes requisitos: celulitis/ erisipelas, absceso cutáneo mayor o infecciones de heridas con una lesión mínima de 75cm2 y al menos un signo de infección regional o sistémica (linfadenopatía, fiebre ≥ 38°C, ≥ 10% de neutrófilos inmaduros o conteo anormal de leucocitos en sangre periférica).
 - Exclusión: con tratamiento antibiótico previo (96 h antes de la primera dosis del estudio) con actividad frente a Gram-positivos; con infección en la misma zona y fracaso al tratamiento anterior; pacientes con ABSSSI no complicada o asociada con catéter vascular, tromboflebitis o cirugía que no fuera limpia. También se excluyeron pacientes con quemaduras, úlceras de pie diabético y complicaciones locales como osteo-articulares o infecciones necrotizantes.
- Tipo de Análisis: análisis por ITT, mITT, clínicamente evaluable y microbiológicamente evaluable (**valor δ 10%**, IC 95%).

Variable de eficacia evaluada en el estudio	TEDIZOLID	LINEZOLID	RAR (IC 95%) Diferencia	P	NNT (IC 95%)*
VARIABLE PRINCIPAL Clinical response (ITT analysis set)	El análisis de las variables principales en este ensayo clínico demostró la no inferioridad de tedizolid fosfato frente a linezolid en la población de análisis (ITT), aunque sin ser estadísticamente significativo.				1.6)
VARIABLE SECUNDARIA Sustained at the EOT (ITT analysis set)					1.4)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05

-Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe

EOT: end-of-treatment

* No significativo

6.2 Ensayos Clínicos comparativos

Pregunta...

Con respecto a la variable principal en eficacia de tedizolid ¿Cuál es la correcta?

- a) Necesitas tratar a 869 pacientes con tedizolid, en lugar de linezolid, para obtener una "early clinical response"
- b) Dado que la NNT es positiva, el tratamiento experimental parece algo peor aunque no SD
- c) Necesitas tratar a 869 pacientes con linezolid, en lugar de tedizolid, para obtener una "early clinical response"



5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

En este apartado del informe se presentarán de forma resumida los aspectos críticos de mayor relevancia, de cada uno de los tres puntos: validez interna, aplicabilidad y relevancia clínica.

A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:

Los estudios ESTABLISH I Y II, se trata de dos ensayos bien diseñados desde el punto de vista metodológico. Ambos ensayos en fase III, presentan una distribución balanceada de los grupos, 61-64% eran varones, 80% de raza blanca, el 30% con obesidad, y el 26% con hepatitis C.

La mediana de edad de los sujetos incluidos fue de 72 años en grupo evaluado y 59 años grupo control. Los tipos de infección que presentaban los pacientes también fueron similares en ambos grupos (abscesos, celulitis/erisipela e infecciones profunda).

El patógeno aislado mayoritariamente fue *Staphylococcus aureus* con un 46-48% de *Staphylococcus aureus* meticilín sensible también con una distribución comparable en ambos grupos (46% ceftarolina vs 48% comparador)

Linezolid fue elegido como comparador basándose en sus espectros de actividad y la aceptación global. Según las guías o bases de datos consultadas la antibioterapia de primera elección varía.

El tratamiento de las ABSSSI requiere un abordaje multidisciplinar que incluye tratamiento antibiótico y, en los casos en los que sea necesario, cirugía. El tratamiento antimicrobiano, muy heterogéneo y habitualmente empírico, está condicionado por los microorganismos que colonizan el área afectada, el lugar de adquisición de la infección (hospitalaria o comunitaria), la presentación clínica, los factores de riesgo, la administración previa de antibióticos y la epidemiología local de las resistencias a antimicrobianos.

Aunque no hay un consenso generalizado sobre la terapia empírica para este tipo de infección, sí parece reconocido que uno de los tratamientos más adecuados, en los casos en los que no se sospecha la implicación de SARM, son los antibióticos pertenecientes a la familia de los beta-lactámicos. Por otro lado, en la guía de consenso de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (guía IDSA), las opciones terapéuticas están basadas fundamentalmente en la presencia de exudado purulento y en la gravedad de las mismas.

TABLE 1 Baseline demographics, clinical characteristics, and microbiology in the ITT population^a

Characteristic ^b	200 mg tedizolid once daily	600 mg linezolid twice daily
<i>n</i>	664	669
Age	44.5 (17–86)	44.0 (15–100)
Median (range) (yr)		
≥65	72 (10.8)	59 (8.8)
Male sex	429 (64.6)	412 (61.6)
Region of enrollment		
USA/Canada	426 (64.2)	426 (63.7)
Europe	165 (24.8)	166 (24.8)
Other region	73 (11.0)	77 (11.5)
Temperature ≥ 38°C (fever)	155 (23.3)	157 (23.5)
WBC count ≥ 10,000 cells/mm ³ or <4,000 cells/mm ³	140 (21.1)	133 (19.9)
SIRS	163 (24.5)	128 (19.1)
Lymphadenopathy	524 (78.9)	524 (78.3)
>10% immature neutrophils	76 (11.4)	56 (8.4)
≥1 Gram-positive pathogen from baseline primary infection site or blood culture ^c		
<i>Staphylococcus aureus</i> ^d	329 (81.0)	342 (83.0)
MRSA	141 (34.7)	146 (35.4)
USA300 strain	127 (90.1)	110 (75.3)
MSSA	188 (46.3)	198 (48.1)
PVL-positive <i>S. aureus</i>	190 (46.8)	181 (43.9)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	33 (8.1)	20 (4.9)
<i>Streptococcus anginosus</i> group	30 (7.4)	28 (6.8)
Bacteremia	11 (1.7)	16 (2.4)

B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital

Considerar si la población reclutada en el ensayo es representativa a la realidad de la práctica clínica.

Qué limitaciones tiene el ensayo?? Habría algún grupo que no estuviera representado y que los vemos en el día a día??

En caso de que las variables no estuvieran bien definidas (guidelines), comentarlo

C. Relevancia clínica de los resultados

Según el ECDC (European Center for Disease, Prevention and Control) el porcentaje de SARM parece estable y en algunos países está disminuyendo. Pese a todo, el porcentaje de SARM todavía es elevado en varios países, especialmente en el sur de Europa. Las infecciones por SARM según datos obtenidos del EPINE-EPPS 2014 en España, experimentaron un crecimiento hasta aproximadamente el año 2009, disminuyendo levemente desde ese año hasta el año 2014. Las infecciones por SARM constituyen un 41,7 % en el ámbito hospitalario frente al 32% de la Comunidad (Total 37%).

Según un estudio realizado por Manuel Raya-Cruz y cols. en el que se estudiaron 996 episodios en 841 pacientes hospitalizados con algún diagnóstico de IPPB, la entidad diagnosticada con mayor frecuencia fue la celulitis/erisipela (66,7%); el origen de la IPPB era comunitario (77%). El microorganismo aislado más frecuentemente fue *S. aureus* (35,1%), presentaban resistencia a la meticilina (SARM) 19 casos (12,9%), siendo la mayoría de estos de origen nosocomial o asociado a cuidados (84,2%).

Tedizolid ha demostrado su no inferioridad frente a linezolid, considerándose como comparador válido, aunque existen en la actualidad otras alternativas para tratar este tipo de infecciones.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones

Para los medicamentos registrados desde hace años, las revisiones sistemáticas y metaanálisis serán la base de la evaluación.

5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

Descripción de la búsqueda bibliográfica: criterios y resultados de la misma.

Si se dispone de metaanálisis, la forma de presentar los resultados en el informe de evaluación será similar a la de un ensayo individual. Para interpretarlos es importante considerar la heterogeneidad y la consistencia de los resultados.

Realizar un resumen de los metanálisis encontrados → aconsejamos utilizar bases como PubMed y realizar el filtro con metanálisis

•Filters activated: Meta-Analysis, published in the last 5 years. [Clear all](#) to show 207 items.

[Systematic review and network meta-analysis of tedizolid for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections caused by MRSA.](#)

McCool R, Gould IM, Eales J, Barata T, Arber M, Fleetwood K, Glanville J, Kauf TL.

BMC Infect Dis. 2017 Jan 7;17(1):39. doi: 10.1186/s12879-016-2100-3.

PMID:

28061827

5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha xx/xx/xx se realizó búsqueda bibliográfica en indirectas publicados y de xx network metanálisis o M

En nuestro caso no serían necesarias puesto que el comparador/grupo control es bueno (linezolid)

Tabla 5.3.b.1 RESULTADOS DE LAS COMPARACIONES INDIRECTAS PUBLICADAS				
Variable principal estudiada	Intervención A / control	Intervención		
//	//	//	//	//
RESULTADOS DE LAS COMPARACIONES DIRECTAS PUBLICADAS				
Variable principal estudiada	Intervención A / control	Intervención B/ control	RR/OR/HR/DM/DR (IC 95%)	p
//	//	//	//	//
INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA				
Se interpretan correctamente SI ☐ NO ☐ Dudoso ☐				
Cómo se interpretaron:				
Se discutió la heterogeneidad SI ☐ NO ☐ Dudoso ☐				
Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación) SI ☐ NO ☐				
Otros comentarios:				
Está justificada la comparación indirecta: SI ☐ NO ☐ Dudoso ☐				
Realizada por: Laboratorio fabricante ☐ Patrocinada por laboratorio ☐ Organismo independiente ☐				
Nombre:				

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

Evaluaciones previas por organismos independientes:

Informes de otros hospitales

Micromedex

Guías de Práctica Clínica

Prescrire

Opiniones de expertos:

- **Scottish Medicine Consortium:** valorar resumen de conclusiones en <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tedizolid-phosphate-sivextro-fullsubmission-108015/>

- **London New Drugs Group:** <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/13543784.2012.660250>

5.4.1 Guías de Práctica clínica

5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

[JOIN IDSA >>](#)[TO MYIDSA >>](#)

[Topics of Interest](#) [Manage Your Practice](#) [Guidelines/Patient Care](#) [Careers & Training](#) [Policy & Advocacy](#) [News & Publications](#) [Meetings](#)

[Home](#) > [Guidelines](#) > [Skin and Soft Tissue Infections](#)

[Print](#) [ShareThis](#) [Text Size](#)

[Return to Search](#)

[ABSTRACT](#)

[RECOMMENDATIONS](#)

[DOWNLOAD FULL GUIDELINE
\(pdf\)](#)

"Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America"



Published: Clinical Infectious Diseases ; 2014 ; 59 : 10-52

SKIN AND SOFT TISSUE INFECTIONS



BY ELIAS B. CHAHINE, PHARM.D., BCPS (AQ-ID);
AND ALLANA J. SUCHER, PHARM.D., BCPS

Reviewed by Christopher R. Frei, Pharm.D., M.Sc., FCCP, BCPS; and Eric Dietrich, Pharm.D., BCPS

LEARNING OBJECTIVES

1. Classify a patient's clinical presentation and risk factors

furuncles, carbuncles, abscesses) nonpurulent infections (e.g., erysipelas, cellulitis, necrotizing fasciitis).

[Open Forum Infect Dis.](#) 2018 Jan; 5(1): ofx188.

Published online 2018 Jan 12. doi: [10.1093/ofid/ofx188](#)

PMCID: PMC5767964

PMID: [29354655](#)

Guidelines vs Actual Management of Skin and Soft Tissue Infections in the Emergency Department

[Rahul S Kamath](#),¹ [Deepthi Sudhakar](#),^{✉1} [Julianna G Gardner](#),¹ [Vagish Hemmige](#),¹ [Hossam Safar](#),⁴ and [Daniel M Musher](#)^{1,2,3}

[Author information](#) ▶ [Article notes](#) ▶ [Copyright and License information](#) ▶ [Disclaimer](#)

• CDC. [Prevention of herpes zoster](#), 2008 [homepage on the Internet].

SEGURIDAD... HERE WE GO!!





Programa MADRE versión 4.0

Informe Base

[Instrucciones](#)

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Descripción de la búsqueda bibliográfica: estrategia y resultados de la misma.

[Instrucciones](#)

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

Descripción de la búsqueda bibliográfica: estrategia y resultados de la misma.

Búsqueda MEDLINE (PUBMED)

El número de ensayo considerados a evaluar fueron los 3, 2 pivotaes y 1 análisis de Fase III: ESTABLISH-1, ESTABLISH-2 y AAC.



Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

Andrew F. Shorr,^a Thomas P. Lodise,^b G. Ralph Corey,^c Carisa De Anda,^d Edward Fang,^d Anita F. Das,^e Philippe Prokocimer^d

Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA^a; Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, New York, USA^b; Duke University Health System, Durham, North Carolina, USA^c; Cubist Pharmaceuticals, San Diego, California, USA^d; InClin, Inc., San Mateo, California, USA^e

6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

TABLE 3 Most commonly reported treatment-emergent adverse events ($\geq 1\%$ in either treatment group) in the safety population

TEAE ^a	No. (%) of patients with the indicated TEAE	
	200 mg tedizolid once daily	600 mg linezolid twice daily
Total no. of patients	662	662
Gastrointestinal disorders	106 (16.0) ^b	152 (23.0)
Nausea	54 (8.2) ^b	81 (12.2)
Diarrhea	26 (3.9)	35 (5.3)
Vomiting	19 (2.9) ^b	37 (5.6)
Constipation	9 (1.4)	6 (0.9)
Dyspepsia	4 (0.6)	8 (1.2)
Infections and infestations	91 (13.7)	78 (11.8)
Abscess	35 (5.3)	26 (3.9)
Cellulitis	17 (2.6)	14 (2.1)
Vulvovaginal mycotic infection	2 (0.3)	9 (1.4)
Nervous system disorders	65 (9.8)	67 (10.1)
Headache	41 (6.2)	39 (5.9)
Dizziness	12 (1.8)	14 (2.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	47 (7.1)	40 (6.0)
Pruritus generalized	11 (1.7)	7 (1.1)
Pruritus	3 (0.5)	9 (1.4)
General disorders and administration site conditions	36 (5.4)	39 (5.9)
Fatigue	9 (1.4)	12 (1.8)
Psychiatric disorders	17 (2.6)	8 (1.2)
Insomnia	10 (1.5)	5 (0.8)

^a TEAE, treatment-emergent adverse event.

^b $P < 0.05$.

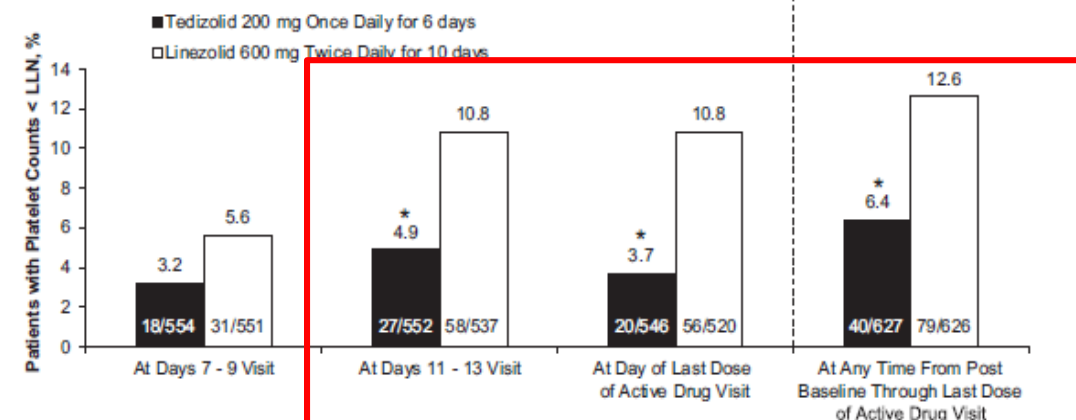


FIG 3 Patients with platelet counts below the lower limit of normal (LLN) ($< 150,000$ cells/mm³) over time. *, $P < 0.05$. EOT, end-of-therapy.

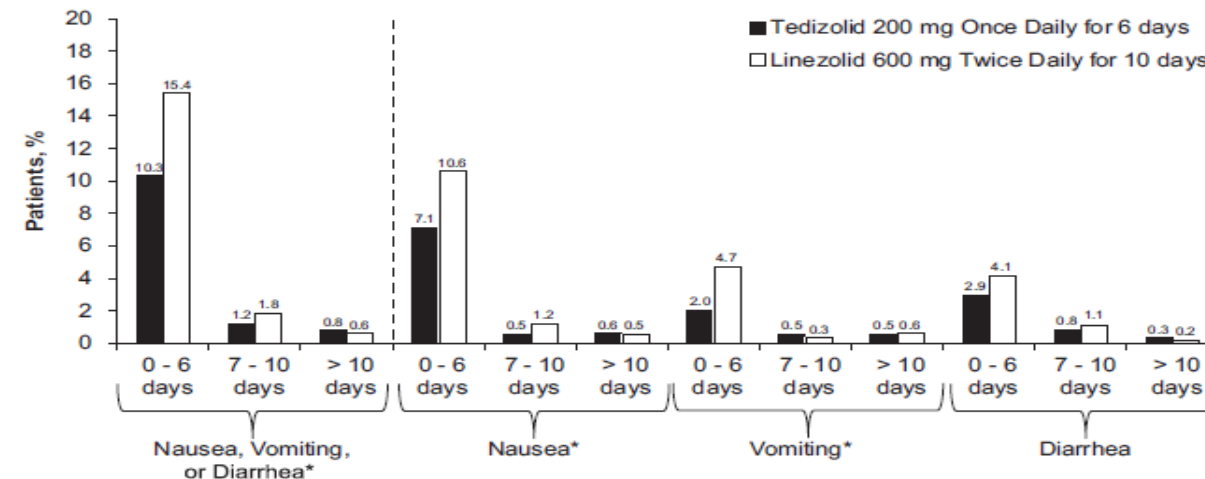


FIG 4 Time to onset of gastrointestinal treatment-emergent adverse events. *, $P < 0.05$.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos

Referencia:					
Breve descripción del ensayo y diseño					
Resultados de seguridad					
Variable de seguridad evaluada en el estudio	Trat estudiado N (nº pac)	Trat control N (nº pac)	RAR (IC 95%)	P	NNH o NND (IC 95%)
Resultado principal de seguridad -Breve descripción variable	()	()			
Resultados de seguridad por subgrupos -En subgrupo 1 -En subgrupo 2 -En subgrupo 3 etc	()	()			
-Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe. Pulse aquí -Calculadora para las medidas del efecto de resultados en salud (variables dicotómicas) Pulse aquí					

[Instrucciones](#)

6.2 Ensayos Clínicos comparativos

Andrew F. Shorr, Thomas P. Lodise, G. Ralph Corey, Carisa De Anda, Edward Fang, Anita F. Das, Philippe Prokocimer. **Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy February 2015 Volume 59 Number 2

Variable de seguridad evaluada en el estudio	TEDIZOLID N=662 (%)	LINEZOLID N=662 (%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)*
-Efectos gastrointestinales (tódos) - Náuseas - Diarrea** - Vómito - Pacientes con recuento plaquetario < 150,000 cel/mm3 (EOT)					

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$

-Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe

** No significativo

ENSAYO CLÍNICO:

Evento evaluado:

Referencia:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	662	662
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	152	106
Pacientes evaluados	662	662
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

Duración del seguimiento:

	EVALUADO	IC 95%
RA control	23,0%	19,8% a 26,2%
RA experimental	16,0%	13,2% a 18,8%
RR	0,70	0,56 a 0,87
RRR	-30,3%	-44,2% a -12,8%
RAR	-6,9%	-11,2% a -2,7%
NNT	14	9 a 37
OR	0,64	0,49 a 0,84

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL

	IC 95%
23,0%	19,8% a 26,2%
16,0%	13,2% a 18,8%
0,70	0,56 a 0,87
-30,3%	-44,2% a -12,8%
-6,9%	-11,2% a -2,7%
14	9 a 37
0,64	0,49 a 0,84

6.2 Ensayos Clínicos comparativos

Andrew F. Shorr, Thomas P. Lodise, G. Ralph Corey, Carisa De Anda, Edward Fang, Anita F. Das, Philippe Prokocimer. **Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections.** Antimicrobial Agents and Chemotherapy February 2015 Volume 59 Number 2

Variable de seguridad evaluada en el estudio	TEDIZOLID N=662 (%)	LINEZOLID N=662 (%)	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	P	NNH o NND (IC 95%)*
-Efectos gastrointestinales (todos)	106 (16)	152 (23)	-6,9% (-11,2% a -2,7%)	<0,01	14 (9 a 37)
- Náuseas	54 (8,2)	81 (12,2)	-4,1% (-7,3% a -0,8%)	<0,01	25 (14 a 125)
- Diarrea**	26 (3,9)	35 (5,3)	-1,4% (-3,6% a 0,9%)		NP
- Vómito	19 (2,9)	37 (5,6)	-2,7% (-4,9% a -0,6%)	<0,01	37 (20 a 167)
- Pacientes con recuento plaquetario < 150,000 cel/mm3 (EOT)	40/627 (6,4)	79/626 (12,6)	-6,2% (-9,5% a -3%)	<0,01	16 (11 a 33)

(*) RAR y NND o NNH con IC 95 % se exponen en la tabla solo si $p < 0,05$

-Calculadora de RAR y NNH o NND y sus IC 95 % de CASPe

** No significativo

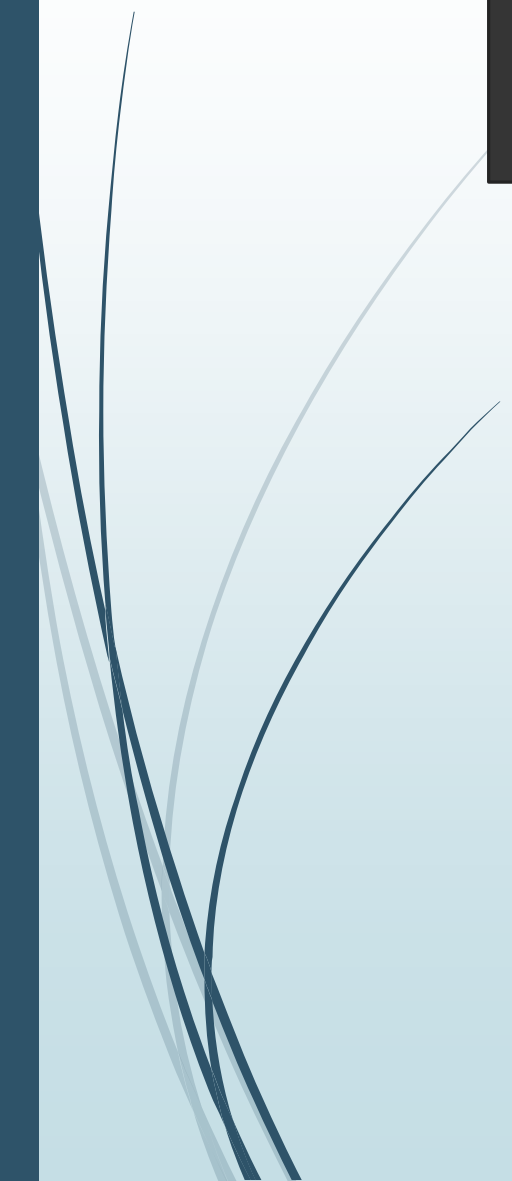
6.2 Ensayos Clínicos comparativos

Pregunta...

Con respecto a los efectos gastrointestinales (todos) ¿Cuál es la correcta?

- 1) Por cada 14 pacientes que tratas, con linezolid producirás un evento GI más
- 2) Por cada 14 pacientes que tratas, con tedizolid producirás un evento GI más
- 3) Se producen 14 eventos GI más por paciente "resuelto" con linezolid




$$\text{LHH} = \frac{1 / \text{NNT}}{1 / \text{NNH}}$$

LHH refleja de una manera numérica y rápida la relación entre el riesgo y el beneficio que podemos encontrar al aplicar un tratamiento determinado.

CALCULO DE BENEFICIO/RIESGO

Vamos a valorar la eficacia *versus* el riesgo de tener una menor plaquetopenia

Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections

Andrew F. Shorr,^a Thomas P. Lodise,^b G. Ralph Corey,^c Carisa De Anda,^d Edward Fang,^d Anita F. Das,^e Philippe Prokocimer^d

Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington Hospital Center, Washington, DC, USA^a; Albany College of Pharmacy and Health Sciences, Albany, New York, USA^b; Duke University Health System, Durham, North Carolina, USA^c; Cubist Pharmaceuticals, San Diego, California, USA^d; InClin, Inc., San Mateo, California, USA^e

- NNH para la variable “plaquetas” = 16
- NNT para la variable *endpoint* = 48

Efficacy. In the pooled ITT population, tedizolid was noninferior to linezolid for the primary endpoint: 81.6% of the tedizolid and 79.4% of the linezolid patients exhibited early clinical response (48 to 72 h), with a difference of 2.2% (95% CI, -2.0 to 6.5). In addition, the treatment outcomes were similar for the key secondary endpoints of programmatic clinical response at EOT (tedizolid, 87.0%; linezolid, 87.9%; difference, -0.8%; 95% CI, -4.4 to 2.7) and investigator-assessed clinical response at PTE (tedizolid, 86.7%; linezolid, 86.8%; difference, -0.1%; 95% CI, -3.8 to 3.6). The clinical response at the 48- to 72-h visit was highly predictive of later success at the PTE visit (i.e., 93% of patients with an early clinical response also had clinical cure at PTE) (23).



No se proporcionan los números de pacientes, pero sí el porcentaje por lo que podemos obtener el número de pacientes con evento....

VALORACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Versión 30-4-2008

ENSAYO CLÍNICO:

Evento evaluado:

Referencia:

Duración del seguimiento:

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	669	664
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	531	541
Pacientes evaluados	669	664
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	79,4%	76,3% a 82,4%
RA experimental	81,5%	78,5% a 84,4%
RR	1,03	0,97 a 1,08
RRR	2,7%	-2,6% a 8,2%
RAR	2,1%	-2,2% a 6,4%
NNT	48	-45 a 16
OR	1,14	0,87 a 1,50

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD

GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL

	IC 95%
79,4%	76,3% a 82,4%
81,5%	78,5% a 84,4%
1,03	0,97 a 1,08
2,7%	-2,6% a 8,2%
2,1%	-2,2% a 6,4%
48	-45 a 16
1,14	0,87 a 1,50

$$\text{LHH} = \frac{1 / \text{NNT}}{1 / \text{NNH}}$$

CALCULO DE BENEFICIO/RIESGO

$$\text{LHH} = \frac{1 / 48}{1 / 16} = 0.333$$

Vamos a valorar la eficacia *versus* el riesgo de tener una menor plaquetopenia



En este caso vamos a tener un menor riesgo de plaquetopenia antes q un beneficio del tratamiento experimental.

Un LHH > 1 significa que el beneficio es más probable que el daño, y un LHH menor a 1 significa lo contrario.

6.2 Ensayos Clínicos comparativos

Pregunta...

¿Tiene sentido calcular LHH en este caso?

1) Sí, claro

2) No

3) Ni idea....



6.3 Fuentes secundarias sobre seguridad

-Evaluaciones previas por organismos independientes
A nivel nacional

Otros países

-Opiniones de expertos

-Otras fuentes: Centros de Farmacovigilancia

Ver en [ANEXO A-10](#) la sección "[búsqueda de referencias sobre seguridad](#)"

Revisar alertas de farmacovigilancia

- AEMPS: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/home.htm>

- EMA *European database of suspected adverse drug reaction reports*. Base de datos de la EMA con las notificaciones de sospechas de efectos adversos de los medicamentos autorizados a nivel europeo.
<http://www.adrreports.eu/>

- FDA MedWatch información de la FDA sobre seguridad y programa de notificación de efectos adversos: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>

- Butlletí groc. http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/asp/bgindex_e.asp

- Boletines de farmacovigilancia. Otros <http://www.elcomprimido.com/FARHSD/FARMACOVIGCENTROSYBOL.htm>

No se han encontrado.

En el apartado anterior también se han tenido en cuenta los informes EPAR de la EMA e informe CDER de la FDA.

← → ↺ 🏠 [www.elcomprimido.com/FARHSD/AlquimiA.htm](#) ☆ ⓘ ☰
Aplicaciones Inicio - Hospital Com Google Citrix Access Gateway Share point FAR HUSE Otros marcadores

AlquimiA

Buscador gestionado por Fernando do Pazo

✕



Buscador especializado en la obtención de información independiente no publicada en revistas científicas
orientado a la selección de medicamentos y su posicionamiento terapéutico
Actualización marzo 2015

6.4 Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones en pediatría, embarazo, ancianos, insuficiencia renal, etc.
Contraindicaciones
Interacciones
Monitorización de efectos adversos: pruebas a realizar, frecuencia de revisión, etc.

Instrucciones

Describir si puede ser significativo en relación a los medicamentos para la misma indicación.

Consultar ficha técnica

Ministerio: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> (buscar por principio activo y luego por nombre comercial).

EMA: http://www.emea.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (Apartado European Public Assessment Reports)

6.5 Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Institute for Safe Medication Practices

ISMP's List of Confused Drug Names

This list of confused drug names, which includes look-alike and sound-alike name pairs, consists of those name pairs that have been published in the *ISMP Medication Safety Alert*® and the *ISMP Medication Safety Alert*® Community/Ambulatory Care Edition. Events involving these medications were reported to ISMP through either the ISMP National Medication Errors Reporting Program (ISMP MERP) or ISMP National Vaccine Errors Reporting Program (ISMP VERP). We hope you will use this list to determine which medications require special safeguards to reduce the risk of errors. This may include strategies such as: using both the brand and generic names on prescriptions and labels; including the purpose of the medication on prescriptions; configuring computer selection screens to prevent look-alike names from appearing consecutively; and changing the appearance of look-alike product names to draw attention to their dissimilarities. Both the FDA-approved and the ISMP-recommended tall man (mixed case) letters have been included in the list below.

Updated February 2016

Drug Name	Confused Drug Name	Drug Name	Confused Drug Name
Abelcet	amphotericin B	Amikin	Kanexel
Accupril	Aciphex	amloride	amlodipine
acetaZOLAMIDE	acetoHEXAMIDE	amiodarone	amantadine
acetic acid for irrigation	glacial acetic acid	amlodipine	amloride
acetoHEXAMIDE	acetaZOLAMIDE	amphotericin B	Abelcet
Aciphex	Accupril	amphotericin B	Ambisome
Aciphex	Accupril	Anacin	Anacin-3
Activase	Cathflo Activase	Anacin-3	Anacin
Actonel	Actos	antacid	Atacand
Actos	Actonel	Anticoagulant Citrate Dextrose Solution Formula A	Anticoagulant Sodium Citrate Solution
Adacel (Flap)	Daptacel (Flap)	Anticoagulant Citrate Dextrose Solution Formula A	Anticoagulant Citrate Dextrose Solution Formula A
Adderall	Inderal	Antivert	Avandamet
Adderall XR	Adderall XR	Anzemet	Spiriva
Adderall XR	Adderall	Aprevel	Priscoline
ado-trastuzumab emtansine	trastuzumab	argatroban	Aggrastat
Advair	Advicor	argatroban	Orgaran
Advicor	Advicor	Aricept	Aciphex
Advicor	Advicor	Aricept	Adalat
Atrin (oxymetazoline)	Atrin (saline)	ARIPiprazole	proton pump inhibitors
Atrin (saline)	Atrin (oxymetazoline)	ARIPiprazole	RABiprazole
Aggrastat	argatroban	Arista AH (absorbable hemostatic agent)	Arista
Aldora	Aldora	Arista	Arista AH (absorbable hemostatic agent)
Alkeran	Leukeran	Asacol	Os-Cal
Alkeran	Myleran	Atacand	antacid

Posee un nombre similar a otro fármaco: linezolid.



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



agencia española de
medicamentos
productos sanitarios

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-TEDIZOLID/V1/21102015

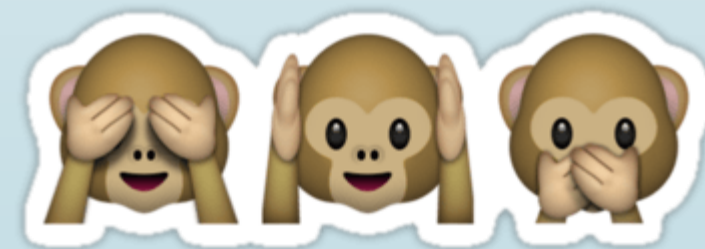
Informe de Posicionamiento Terapéutico de tedizolid fosfato (Sivextro[®]) en el tratamiento de las infecciones de la piel y tejidos blandos

Fecha de publicación: 21 de octubre de 2015

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas en los subgrupos estudiados, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.



**Alguna
pregunta??**



A scenic photograph of a lighthouse perched on a rugged, rocky cliff overlooking the ocean. The lighthouse is a white, square-based structure with a tall, cylindrical tower featuring black and white diagonal stripes. The sun is setting on the left, creating a bright orange glow and lens flare effects across the scene. The sky transitions from a deep orange near the horizon to a clear blue at the top. The foreground shows dark, jagged rocks and the white foam of waves crashing against the shore.

*La vida es muy peligrosa. No por las personas
que hacen el mal, sino por las que se sientan a
ver lo que pasa. A. Einstein (1879-1955)*

MUCHAS GRACIAS

Far de Favàritx. Menorca