

Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria (IRETS)

Título

Eficacia y seguridad del tratamiento con alglucosidasa alfa para pacientes adultos con forma tardía de enfermedad de Pompe

Autor/es

Dirección de calidad de los servicios de salud. dcsc@msal.gov.ar

Fecha de realización

Octubre 2010

Resumen ejecutivo

Tecnología:

La droga alglucosidasa alfa reemplaza la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) deficitaria en la enfermedad de Pompe tardía y degradaría el glucógeno lisosomal. De este modo, la terapia de sustitución enzimática compensaría el déficit de GAA que causa la enfermedad de Pompe¹.

Indicaciones:

La administración del fármaco se realiza de forma endovenosa cada dos semanas a una dosis de 20mg por kilogramo de peso².

La droga fue aprobada en los Estados Unidos en el año 2006³ y por ANMAT⁴ para el tratamiento de la forma infantil de la enfermedad de Pompe bajo el nombre comercial "MYOZYME". Para la forma tardía de la enfermedad, la droga fue aprobada en Mayo de 2010 por los Estados Unidos para pacientes mayores de 8 años con enfermedad de Pompe no infantil que no posean evidencia de hipertrofia cardíaca,² bajo el nombre comercial "LUMIZYME"². ANMAT no ha aprobado aún la droga para esta nueva indicación.

Riesgos¹:

Se reportaron complicaciones severas en el 22% de los pacientes sometidos al tratamiento con alglucosidasa alfa.

Pregunta:

¿En pacientes adultos con forma tardía de enfermedad de Pompe, el tratamiento con alglucosidasa alfa en comparación con placebo, produce mejoría en la función muscular y respiratoria?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica:

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, Tripdatabase, NHS EED, HTAiVortal), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnología sanitaria y financiadoras de salud.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados:

Se observaron diferencias significativas en la prueba de distancia recorrida en 6 minutos (25.13m (10.07 a 40.19) en el grupo intervención (GI) vs -2.99m (-24.16 a 18.18) en el grupo control (GC) $p<0.05$) y en la capacidad vital forzada (1.20 (-0.16 a 2.57) en GI vs -2.20 (-4.12 a -0.28) en GC $p<0.05$), esto representaría diferencias significativas a nivel muscular y respiratorio en el grupo sometido al tratamiento con alglucosidasa alfa. Estas mejoras en el grupo sometido al tratamiento con la droga son modestas pero podrían relacionarse con una disminución en la progresión de la enfermedad en comparación con el grupo tratado con placebo¹.

Conclusión

La droga alglucosidasa alfa parecería ser eficaz en retrasar la progresión de las alteraciones respiratorias y musculares en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Pompe mayores de 8 años, que sean capaces de caminar 40m en la prueba de distancia recorrida en 6 minutos (con elementos

asistenciales permitidos), con una Capacidad Vital Forzada (CVF) de 30 a 80% en posición vertical, con una disminución del la CVF mayor de 10% a de posición erguida a posición supina, con indicios de debilidad muscular en las extremidades, que no posean ventilación mecánica o no mecánica al estar despierto o en posición erguida. Sin embargo, existen dudas sobre la seguridad a mediano y largo plazo del tratamiento con esta enzima en la población estudiada.

La dosis utilizada en el ensayo clínico y aprobada por la FDA es de 20 mg/kg cada 14 días y la misma fue utilizada por 18 meses. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes mostraron una respuesta favorable en los primeros 6 meses de tratamiento y los mayores beneficios terapéuticos se obtuvieron en pacientes con el menor daño al inicio del tratamiento.

Se recomienda realizar estudios de seguridad, costo-efectividad e impacto presupuestario en la población local.

De administrarse la droga, se recomienda excluir aquellos pacientes que posean ventilación mecánica o no mecánica al estar despiertos o en posición erguida, que no sean capaces de caminar 40m en la prueba de distancia recorrida en 6 minutos (con elementos asistenciales permitidos), que presenten una Capacidad Vital Forzada (CVF) menor al 30% en posición vertical, que presenten evidencia de hipertrofia cardíaca o antecedentes de Enfermedad Isquémica Cardíaca, Accidente Cerebrovascular o Malformaciones Vasculares Cerebrales. Se recomienda un estricto monitoreo clínico y de laboratorio para prevenir posibles reacciones anafilácticas severas con la administración de la alglucosidasa alfa.

Recomendaciones:

- Intervención recomendada con reservas-evidencia encontrada sugiere beneficios pero se necesitan más estudios

Contexto

El MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION recibe una solicitud del Ministerio de Salud de la Provincia de Jujuy para que la Unidad Coordinadora de Evaluación y Ejecución de Tecnologías Sanitarias realice una evaluación de la alglucosidasa alfa. Esta solicitud se relaciona a un paciente con Enfermedad de Pompe tardía, que ha presentado un oficio judicial para que le sea cubierta esa medicación por la Obra Social Provincial.

El paciente tiene 62 años, Enfermedad de Pompe de 10 años de evolución, presenta debilidad muscular a predominio proximal de tronco y cuello, con debilidad muscular respiratoria y marcado deterioro del estado general, y se encuentra asistido por BIPAP nocturno.

Pregunta

¿En pacientes adultos con forma tardía de enfermedad de Pompe, el tratamiento con alglucosidasa alfa en comparación con placebo, produce mejoría en la función muscular y respiratoria?

Introducción

La enfermedad de Pompe es una miopatía metabólica autosómica recesiva causada por una deficiencia de la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA), encargada de la degradación del glucógeno lisosomal. La forma infantil de la enfermedad se manifiesta generalmente en los primeros meses de nacido y se caracteriza por el depósito de glucógeno en los músculos cardíacos, esqueléticos y respiratorios; causando cardiomiopatías, hipotonía y paro respiratorio. En cambio, la forma juvenil tardía o adulta aparece en cualquier momento durante la infancia o la edad adulta y suele tener una progresión más lenta. A diferencia de la forma infantil, se caracteriza principalmente por los depósitos de glucógeno en los músculos esqueléticos y respiratorios^{5,6}. La principal causa de muerte suele ser el paro respiratorio^{7,8}.

Información Epidemiológica



A nivel mundial, la enfermedad de Pompe afecta aproximada de 1 de cada 40.000 nacidos vivos y la misma afecta a todos los grupos étnicos. Sin embargo, en algunos de estos grupos la enfermedad de Pompe presenta índices más altos: la incidencia de la forma infantil en la población afroamericana es de aproximadamente 1 de cada 14.000, en los adultos caucásicos es de 1 de cada 60.000, mientras que para los niños caucásicos es de 1 de cada 100.000⁹.

Descripción de la Tecnología

La droga alglucosidasa alfa reemplaza la enzima alfa-glucosidasa ácida (GAA) deficitaria en la enfermedad de Pompe, la secuencia de aminoácidos del fármaco es idéntica a la forma natural de GAA humana. Al igual que la enzima original, alglucosidasa alfa degradaría el glucógeno y catalizaría la hidrólisis de los enlaces glucosídicos alfa-1.4 y alfa-1.6 de glucógeno lisosomal. De este modo, la terapia de sustitución enzimática compensaría el déficit de GAA que causa la enfermedad de Pompe. La administración del fármaco se realiza de forma endovenosa cada dos semanas a una dosis de 20mg por kilogramo de peso corporal¹.

Indicaciones

La droga fue aprobada en Estados Unidos en el año 2006³ y por ANMAT⁴ para el tratamiento de la forma infantil de la enfermedad de Pompe bajo el nombre comercial "MYOZYME".

En Mayo de 2010 fue aprobada por la FDA para el tratamiento de la forma tardía de la Enfermedad de Pompe, bajo el nombre comercial "LUMIZYME", sin estar aún aprobada para esta indicación por ANMAT. La FDA indica el LUMIZYME en pacientes mayores de 8 años con enfermedad de Pompe no infantil que no posean evidencia de hipertrofia cardíaca².

Riesgos

Los riesgos de la alglucosidasa alfa para el tratamiento de la forma tardía de la enfermedad de Pompe incluyen infecciones (3%), alteraciones cardíacas (3%), hipersensibilidad (3%), alteraciones del sitio de administración (3%), problemas respiratorios (3%), complicaciones relacionadas al procedimiento de administración (2%), alteraciones musculoesqueléticas (2%), alteraciones gastrointestinales (2%), accidente cerebro vascular (2%), angioedema (2%), deshidratación (2%), aneurisma (2%), muerte por isquemia cerebral (2%)^{1,2}.

Precio¹⁰ (expresado en pesos argentinos)

De acuerdo a la evidencia, para un paciente de 84 kg se requieren 20m/kg de peso cada 14 días¹

	1 Vial (50mg)	Cada 14 días en paciente de 84 kg (1680mg = 34 viales)	Mensual en paciente de 84 kg (68 viales)	6 meses en paciente de 84 kg (408 viales)
Costo (expresado en pesos argentinos)	\$3.633,6	\$123.542,4	\$247.084,8	\$1.482.508,8

Tecnologías alternativas

Al momento de la evaluación, no existen tratamientos alternativos para la enfermedad de Pompe.

Estrategia de Búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos bibliográficas detalladas a continuación, en buscadores genéricos de Internet como Google, Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos, las que se detallan

más abajo. Se realizó también una búsqueda de la cobertura de la misma dentro de los siguientes sistemas de salud: Estados Unidos, Nueva Zelanda, Australia, Inglaterra, Agencia Europa de Medicamentos y aseguradoras/prestadores de servicios de salud.

Se utilizaron como criterios de inclusión textos en inglés, español o francés a los que se pueda tener acceso a texto completo, publicados entre el año 2005 a la actualidad.

Se excluyeron textos en otro idioma, los que no se pudiera acceder a texto completo y los anteriores al año 2005.

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad.

Sitio de búsqueda	Palabras Clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión
TRIP DATA BASE/EXCELENCIA CLINICA	alglucosidase alfa OR alglucosidase OR myozyme	18	1
COCHRANE DATA BASE	alglucosidase alfa OR alglucosidase OR myozyme	4	0
PUBMED Limits Activated: only items with links to free full text, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review, published in the last 5 years	alglucosidase alfa OR alglucosidase OR myozyme	3	0
PUBMED	Ventilation, Mechanical AND (alglucosidase alfa OR alglucosidase OR myozyme)	3	0
PUBMED Limits Activated: Randomized Controlled Trial, published in the last 5 years	alglucosidase alfa OR alglucosidase OR myozyme	3	0
AETNA	alglucosidase alfa OR alglucosidase OR myozyme	3	1
LILACS	Enfermedad del Almacenamiento de Glucógeno Tipo II [Categoría DeCS] or Glucano 1,4-alfa-Glucosidasa [Palabras]	0	0
FDA	myozyme	57	2
European Medicine Agency (EMA)	Myozyme	1	1
European Medicine Agency (EMA)	lumizyme	0	0

Resultados

Estudio	Diseño/n/población/comparador	Punto final	Resultados	Limitaciones del estudio	Nivel de evidencia (CEBM)/Fuerza de la recomendación
Van der Ploeg et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. NEJM 362; 15:1396-1406, 2010	ECCA N= 90 Población: Pacientes con diagnóstico de enfermedad de Pompe mayores de 8 años, que sean capaces de caminar 40m en la prueba de distancia recorrida en 6 minutos (con elementos asistenciales permitidos), con una Capacidad Vital Forzada (CVF) de 30 a 80% en posición vertical, con una disminución del la CVF mayor de 10% de posición erguida a posición supina, con indicios de debilidad muscular en las extremidades, que no posean	Distancia recorrida en 6 minutos a los 18 meses de tratamiento	Diferencia en la distancia recorrida en 6 minutos (IC 95%): 25.13 (10.07 a 40.19) en GI vs -2.99 (-24.16 a 18.18) en GC $p<0.05$	No es un estudio local. El estudio fue realizado en condiciones controladas. Las variables utilizadas son denominadas intermedias, es decir que pueden no ser traducidas en mejoras	1b A
		Porcentaje de capacidad vital forzada predicha a los 18 meses de tratamiento	Diferencia en el Porcentaje de la CVF (IC 95%): 1.20 (-0.16 a 2.57) en GI vs -2.20 (-4.12 a -0.28) en GC $p<0.05$		
		Complicaciones	Complicaciones severas: 13 pacientes (22%) de las cuales: Infecciones: 2 pacientes (3%) Alteraciones cardíacas: 2 pacientes (3%) Hipersensibilidad: 2 pacientes (3%)		

	<p>ventilación mecánica o no mecánica al estar despierto o en posición erguida. Comparador: placebo</p>		<p>Alteraciones del sitio de administración: 2 pacientes (3%) Problemas respiratorios: 2 pacientes (3%) Complicaciones relacionadas al procedimiento de administración: 1 paciente (2%) Alteraciones musculoesqueléticas: 1 paciente (2%) Alteraciones gastrointestinales: 1 paciente (2%) Accidente cerebro vascular: 1 paciente (2%) Angioedema: 1 paciente (2%) Deshidratación: 1 paciente (2%) Aneurisma: 1 paciente (2%) Muerte: 1 paciente (2%)</p>	<p>clínicas significativas</p>	
--	---	--	---	--------------------------------	--

ECCA: Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado
GI: Grupo de Intervención
GC: Grupo Control

Interpretación de los resultados

Se observaron diferencias significativas en la prueba de distancia recorrida en 6 minutos (25.13 m (10.07 a 40.19) en GI vs -2.99 m (-24.16 a 18.18) en GC $p < 0.05$) y en la capacidad vital forzada (1.20 (-0.16 a 2.57) en GI vs -2.20 (-4.12 a -0.28) en GC $p < 0.05$), esto representaría diferencias significativas a nivel muscular y respiratorio en el grupo sometido al tratamiento con alglucosidasa alfa. Estas mejoras en el grupo sometido al tratamiento con la droga son modestas pero podrían relacionarse con una disminución en la progresión de la enfermedad en comparación con el grupo tratado con placebo¹

En cuanto a las complicaciones asociadas a la utilización de la alglucosidasa alfa dentro del ensayo clínico controlado, se reportaron complicaciones severas en el 22% de los pacientes dentro del grupo de intervención y en el 20% de los pacientes dentro del grupo control. Dentro del grupo de intervención, los eventos adversos serios fueron principalmente: infecciones (3%), alteraciones cardíacas (3%), hipersensibilidad (3%), alteraciones del sitio de administración (3%), problemas respiratorios (3%), complicaciones relacionadas al procedimiento de administración (2%), alteraciones musculoesqueléticas (2%), alteraciones gastrointestinales (2%), accidente cerebro vascular (2%), angioedema (2%), deshidratación (2%), aneurisma (2%), muerte por isquemia cerebral (2%)^{1,2}. Debe tenerse en cuenta que estos son pacientes graves y frágiles con propensión a diferentes manifestaciones adversas relacionadas con la administración de medicamentos.

Políticas de cobertura:

La droga alglucosidasa alfa bajo el nombre comercial "Lumizyme" se encuentra cubierta en Estados Unidos¹¹ para la indicación en pacientes mayores de 8 años con enfermedad de Pompe no infantil que no posean evidencia de hipertrofia cardíaca.

No se encontró cobertura para pacientes con diagnóstico de enfermedad de Pompe tardía en el Reino Unido, Canadá y Nueva Zelanda.

La Agencia de Regulación de Medicamentos en Europa (EMA) ha autorizado su uso para pacientes con diagnóstico confirmado de Enfermedad de Pompe, aclarando que en la variante de comienzo tardío -como en este caso- la evidencia de eficacia es limitada¹².

Recomendaciones

Intervención recomendada con reservas-evidencia encontrada sugiere beneficios pero se necesitan más estudios

Conclusiones

La droga alglucosidasa alfa parecería ser eficaz en retrasar la progresión de las alteraciones respiratorias y musculares en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Pompe mayores de 8 años, que sean capaces de caminar 40m en la prueba de distancia recorrida en 6 minutos (con elementos asistenciales permitidos), con una Capacidad Vital Forzada (CVF) de 30 a 80% en posición vertical, con una disminución del la CVF mayor de 10% de posición erguida a posición supina, con indicios de debilidad muscular en las extremidades, que no posean ventilación mecánica o no mecánica al estar despierto o en posición erguida. No se cuenta con evidencia de efectividad de alglucosidasa alfa en poblaciones diferentes, con mayor grado de deterioro relacionado a la enfermedad.

La dosis utilizada en el ensayo clínico y aprobada por la FDA es de 20 mg/kg cada 14 días y la misma fue utilizada por 18 meses. Cabe destacar que la mayoría de los pacientes mostraron una respuesta favorable en los primeros 6 meses de tratamiento y los mayores beneficios terapéuticos se obtuvieron en pacientes con el menor daño al inicio del tratamiento.

Sin embargo, existen dudas sobre la seguridad a mediano y largo plazo del tratamiento con esta enzima en la población estudiada. Se han detectado una moderada frecuencia de eventos adversos en el grupo intervención en el estudio comentado, y no se han encontrado datos sobre seguridad a largo plazo, por lo que se recomienda realizar estudios de seguridad de la alglucosidasa alfa a mediano y largo plazo.

Dado que se cuenta con datos de eficacia de la alglucosidasa en pacientes con Enfermedad de Pompe Tardía no severa, y el costo del tratamiento es elevado, se recomienda la realización de un estudio de costo-efectividad e impacto presupuestario en la población local, que escapa de los alcances de este informe rápido de evaluación de tecnología sanitaria (IRETS).

De administrarse la droga, se recomienda excluir aquellos pacientes que posean ventilación mecánica o no mecánica al estar despiertos o en posición erguida, que no sean capaces de caminar 40m en la prueba de distancia recorrida en 6 minutos (con elementos asistenciales permitidos), que presenten una Capacidad Vital Forzada (CVF) menor al 30% en posición vertical, que presenten evidencia de hipertrofia cardíaca o antecedentes de Enfermedad Isquémica Cardíaca, Accidente Cerebrovascular o Malformaciones Vasculares Cerebrales. Se recomienda un estricto monitoreo clínico y de laboratorio para prevenir posibles reacciones anafilácticas severas con la administración de la alglucosidasa alfa.

Referencias Bibliográficas

- 1- Van der Ploeg et al. A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. NEJM 362; 15:1396-1406, 2010
- 2- Informe de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125291lbl.pdf
- 3- Informe de la Food and Drug Administration de los Estados Unidos disponible en: http://www.myozyme.com/PDF/mz_pi.pdf
- 4- Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Registro número 39682. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/consulta_puntual/index.htm
- 5- Van der Ploeg AT, Reuser AJ. Pompe's disease. Lancet 2008;372:1342-53.
- 6- Hirschhorn R, Reuser AJ. Glycogen storage disease type II: acid α -glucosidase (acid maltase) deficiency. In: Scriver CK, Beaudet AL, Sly WS, et al., eds. The metabolic & molecular bases of inherited disease. 8th ed. Vol. 3. New York: McGraw-Hill, 2001:3389-420.
- 7- Winkel LP, Van den Hout JM, Kamphoven JH, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: a three year follow-up. Ann Neurol 2004;55:495-502.
- 8- Mellies U, Stehling F, Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H, Voit T. Respiratory failure in Pompe disease: treatment with noninvasive ventilation. Neurology 2005;64:1465-7.
- 9- Marián Carretero Colomer. Enfermedad de pompe nuevas perspectivas terapéuticas. Actualidad Científica Avances Farmacológicos. vol 26 núm 11 diciembre 2007.
- 10- Presupuesto realizado por el laboratorio GENZYME ARGENTINA el día 14 de Mayo de 2010.
- 11- AETNA. Disponible en: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/400_499/0442.html
- 12- (European Medicine Agency. Doc. Ref.: EMEA/691527/2009 EMEA/H/C/636. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000636/WC500032126.pdf

Anexos

Anexo 1. Declaración de potenciales conflictos de interés (debe haber una por cada autor)

Yo, Giselle Balaciano declaro que respondo negativamente a todas y cada una de las siguientes:

- a. En los últimos 5 años, he recibido financiamiento desde o he prestado de servicios a alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico (reembolso por conferencias, presentaciones, clases, consultoría, financiamiento de investigaciones)
- b. Estoy en posesión de acciones de alguna institución que pueda beneficiarse o perjudicarse con los resultados de este informe técnico
- c. Actué o actúo como perito judicial en alguna causa relacionada con los resultados de este informe técnico
- d. Tengo alguna convicción personal relacionada al tema de este informe técnico que podría influenciar los resultados
- e. Participo en algún grupo de interés que pueda influenciar los resultados de este informe técnico
- f. Tengo sentimientos de antipatía, rivalidad o amigables en relación a alguna persona cuyos intereses podrían verse afectados por los resultados de este informe técnico

En caso de responder afirmativamente a alguno/s de los enunciados anteriores, por favor especifique:

(firma)

(fecha)

Anexo 2. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford¹ y GRADE Working Group²)

Grado de Recomendación	Nivel de Evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS (con homogeneidad*) de ECCAs)	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo); RPC validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivo	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCAs individuales (con intervalo de confianza estrecho)‡	Estudios de cohorte individuals con > 80% seguimiento; regla de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia, que incluya análisis de sensibilidad multivía.
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCAs de baja calidad (por ej: < 80 % de seguimiento)	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de referencia derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivía.
B	2c	Investigación de resultados; Estudios ecológicos"	Investigación de resultados; Estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles		RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3 b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales		Estudios no consecutivos o sin estándares adecuado	Estudios de cohorte no consecutivo o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Series de casos (y estudios de cohorte y casos y controles de baja calidad§§)	Series de casos y cohorts de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin	Opinión de	Opinión de	Opinión de expertos	Opinión de

		lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"	expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación bench o "primeros principios"
--	--	---	--	--	---	--

¹ <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>

² <http://www.gradeworkinggroup.org>