

BECAPLERMINA

Tratamiento de las úlceras neuropáticas de extremidades inferiores del paciente diabético

(Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía)
28/11/2007

1- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Becaplermina

Indicación clínica solicitada: Tratamiento de las úlceras neuropáticas de extremidades inferiores del paciente diabético.

Autores / Revisores: Emilio Campos Dávila; José Ramón Ávila Álvarez. Con la colaboración del CADIME para la búsqueda bibliográfica. Revisado por el Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía.

Declaración conflicto de intereses de los autores: Ver declaración en anexo al final del informe.

2- SOLICITUD

Justificación de la solicitud: facilitar la cicatrización completa de las úlceras diabéticas neuropáticas crónicas de un tamaño igual o inferior a 5 cm² de una manera más rápida que si se trataran solamente con gel placebo.

Petición a título: Individual Consenso Servicio Consenso + Jefe de Servicio
Servicio de Cirugía.

3 - AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Becaplermina

Nombre comercial: Becaplermina®

Laboratorio: PENSA (Laboratorios Esteve)

Grupo terapéutico: Preparados para el tratamiento de heridas y úlceras: Otros cicatrizantes.

Código ATC D03AX

Vía de administración: Tópica

Tipo de dispensación: Con receta Médica. Precisa de Visado de Inspección.

Vía de registro: Centralizado EMEA (29/03/99)

Presentación y precio:

Forma farmacéutica y dosis	Envase	Coste por envase PVP con IVA	Coste por envase PVL con IVA
Becaplermina 0.01% gel	Tubo 15g	336 €	278,18 €

4- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción¹

La becaplermina es un factor de crecimiento plaquetario recombinante, producido por técnicas de DNA recombinante, al insertar el gen de la cadena B del factor de crecimiento plaquetario en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Su actividad biológica es por tanto similar a la del factor de crecimiento plaquetario. Va a favorecer la curación de heridas al promover la quimiotaxis y la proliferación de células involucradas en la reparación de heridas y al estimular la formación de tejido granular.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas²

Becaplermina está indicado, junto con otras medidas para el tratamiento adecuado de la herida, para estimular la granulación y por ello la cicatrización en todo su grosor de las úlceras diabéticas neuropáticas crónicas de superficie menor o igual a 5 cm².

4.3 Posología, duración y forma de administración¹

Becaplermina debe de aplicarse una vez al día, utilizando un aplicador limpio y el gel se ha de extender por todo el área ulcerada formando una fina capa continua. El lugar(es) de la aplicación se debe cubrir con un apósito de gasa humedecido con solución salina que mantenga el entorno de la herida limpio y húmedo. No se debe utilizar Becaplermina junto con vendajes oclusivos.

El tratamiento con Becaplermina no debe ser superior a las 20 semanas en ningún paciente.

Si durante el tratamiento con Becaplermina no se manifiesta un progreso significativo en la cicatrización después de las 10 primeras semanas de tratamiento continuado, se deberá de evaluar el tratamiento y valorar nuevamente aquellos factores que se sabe que comprometen la cicatrización (tales como osteomielitis, isquemia, infección). El tratamiento deberá continuarse, durante un máximo de 20 semanas, mientras se observe una mejoría de la cicatrización en las revisiones periódicas.

Becaplermina no está concebido para tratamientos repetitivos.

Becaplermina no ha sido estudiado en niños.

4.4 Farmacocinética²

Se han llevado a cabo estudios clínicos de absorción, en úlceras diabéticas con un área media de úlcera de 10,5 cm² (intervalo 2,3-43,5 cm²). Tras la aplicación tópica diaria de Becaplermina, durante 14 días consecutivos sobre las úlceras, no se observó absorción sistémica significativa.

5- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles en úlcera del pie diabético

El informe EPAR de la EMEA se basa fundamentalmente en cuatro ensayos clínicos: un estudio pivotal³ y tres estudios de apoyo, dos publicados^{4,5} y uno no publicado incluido en los informes de la EMEA² y la FDA⁶. Además se dispone de un meta-análisis de los cuatro ensayos combinados⁷.

5.1.1.-Wieman TJ et al³

Tabla 1.- Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. Diabetes Care 1998; 21: 822-7.

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 382 pacientes diabéticos.

Diseño: randomizado, doble ciego, grupos paralelos, controlado con vehículo, fase III, multicéntrico (24 centros). Se reclutaron 382 pacientes, con úlceras entre 1 y 40 cm². Estudio de eficacia y seguridad de diferentes dosis de gel de becaplermina (30mcg/g y 100mcg/g) frente al propio gel de Carboximetilcelulosa Sódica (Na CMC) en que se formula el fármaco, que actúa como placebo.

Tratamiento de grupos activos y tratamiento del grupo control:

Hay dos grupos de tratamiento y uno de control (los pacientes se randomizaron 1:1:1). A cada uno de los grupos de tratamiento se le aplicó el gel de becaplermina (con una concentración de 30mcg/g ó 100mcg/g) una vez al día, por un período máximo de 20 semanas, hasta que la úlcera estudiada había cicatrizado completamente (sin drenaje o la necesidad de vendaje), o hasta que el sujeto abandonaba el tratamiento por fracaso terapéutico.

En el grupo control se aplicó con la misma frecuencia el gel de Na CMC, que es el gel en el que se formula el fármaco, y que tenía un aspecto similar.

En los tres grupos se aplicaban los cuidados habituales, y además de aplicar el gel una vez al día, el cambio de la gasa humedecida con solución salina se realizó cada 12 horas.

Los pacientes empezaban a recibir la medicación en la visita 2 y las úlceras eran revisadas semanalmente desde la visita 2 a la 6, y después eran revisadas cada dos semanas.

Criterios de inclusión: Hombres o mujeres de 19 años o más, con Diabetes Mellitus (tipo I ó II) con úlcera/s (neuropática/s) cutánea/s de un tamaño entre 1 y 40cm² (media de edad 59 años), que presentaban por lo menos una úlcera neuropática en las extremidades inferiores con una evolución de 8 semanas como mínimo. Si presentaban más de una úlcera se escogía para el estudio aquella que tenía una mayor superficie o bien la de más larga evolución.

Criterios de Exclusión: pacientes con osteomielitis, infección y/o celulitis no controladas, neoplasias, con enfermedades del tejido conectivo, sometidos a radioterapia o tratados con corticoides,

quimioterapia o inmunosupresores. Pacientes con úlceras causadas por insuficiencia venosa o arterial (no neuropáticas).

Pérdidas: 21 en el grupo de becaplermina 100mcg/g, 28 en el grupo de becaplermina 30mcg/g y 24 en el grupo control.

Tipo de análisis: Con intención de tratar (ITT).

La **variable principal** fue el porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas.

Resultados eficacia

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>Becaplermina 100mcg/g (n=123)</i>	<i>Vehículo (n=127)</i>	<i>RAR (IC 95%) Diferencia riesgo absoluto</i>	<i>p</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
<u>Variable principal:</u> Porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas	50% (41%-58%)	35% (26%-43%)	15% (3%-27%)	0,007	6,7 (34,5-3,7)
<u>Resultados secundarios</u>					
Tiempo de resolución de la úlcera (días)*	71	79	-	0,013	-
<u>Variable principal:</u> Porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas					
	36,4% (28%-45%)	35% (26%-43%)	1,8% (-10%-13%)	NS	-
<u>Resultados secundarios</u>					
Tiempo de resolución de la úlcera (días)*	91	79	-	NS	-

*Estimación de Kaplan-Meier. Percentil 25

NS: Resultado no estadísticamente significativo.

A cada uno de los grupos se le aplicó el gel de becaplermina 100mcg/g, 30mcg/g o gel vehículo (placebo). La curación completa se alcanzó en un 50%, 36% y 35% respectivamente. Todos los grupos recibieron cuidados adecuados de la úlcera. Los resultados de este estudio mostraron una relación significativa dosis-respuesta. La diferencia es estadísticamente significativa respecto al gel de placebo para los pacientes tratados con becaplermina 100 mcg/g.

5.1.2.- Steed DL et al⁴

Tabla 2.- Steed DL, Diabetic ulcer study group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. J Vasc Surg 1995; 21:71-81.

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 118 pacientes diabéticos.

Diseño: randomizado, doble ciego, grupos paralelos, controlado con vehículo, fase II, multicéntrico.

Este estudio es, en realidad, anterior al estudio pivotal. El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia y seguridad del gel de becaplermina a una concentración de 30 mcg/g (distinta a la que finalmente se comercializó) frente a gel de placebo (Na CMC) en pacientes con úlceras entre 1 y 100 cm², un rango muy superior al que después se vio que podrían resultar beneficiadas por el gel de becaplermina.

Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

Similar al estudio pivotal, pero con sólo un grupo de tratamiento (becaplermina 30mcg/g) y un grupo control (gel placebo).

Criterios de inclusión y exclusión: Similar al estudio pivotal, pero la superficie de inicio de las úlceras estudiadas fue de 1 a 100cm².

Pérdidas: 24, 14 de ellos debido a un efecto adverso. No se observaron diferencias aparentes entre los dos grupos con respecto al número de pacientes que discontinuaron el tratamiento.

Tipo de análisis: ITT

La **variable principal** fue el porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas.

Resultados eficacia					
Variable evaluada en el estudio	Becaplermina 30mcg/g (n=61)	Vehículo (n=57)	RAR (IC 95%) Diferencia riesgo absoluto	p	NNT (IC 95%)
Variable principal: Porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas	48% (35%-60%)	25% (13%-36%)	23% (6%-40%)	0.016	4,4 (2,5-16,4)
Resultados secundarios					
Tiempo de resolución de la úlcera (días)*	78	141	-	0.036	-

*Estimación de Kaplan-Meier. Percentil 25

La curación se alcanza en un 48% de los que recibieron becaplermina frente al 25% del grupo control, con significación estadística. Los resultados obtenidos en este caso son más favorables que en el ensayo principal, circunstancia que puede ser debida a un mejor régimen de cuidados. Además puede existir un sesgo debido a que el tamaño inicial de las úlceras es mayor en el grupo control, aunque sin significación estadística.

5.1.3.- d'Hemecourt PA et al⁵

Tabla 3.- d'Hemecourt PA, Smiell JM, Karim MR. Sodium carboxymethylcellulose aqueous-based gel vs becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers. Wounds 1998; 10: 69-75.

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 172 pacientes diabéticos.

Diseño: randomizado, evaluador (tercera-parte) ciego, grupos paralelos, fase II, multicéntrico. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del vehículo (gel de Na CMC) frente a cuidados habituales y se añadió otro brazo de gel de becaplermina 100mcg/g en pacientes randomizados 2:2:1 respectivamente, tratados durante 20 semanas.

Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
 Similar al estudio pivotal. El objetivo del estudio era evaluar el efecto del placebo (vehículo gel) en la curación de la úlcera frente a los cuidados habituales, por ello el número de pacientes del grupo de becaplermina fue inferior en relación al de los otros dos grupos.
 La definición de cuidados habituales fue la aplicación de apósitos de gasa humedecida con solución salina cada 12 horas, el desbridamiento si era necesario, el uso de antimicrobianos sistémicos y sin aplicar presión alguna mientras cicatriza la úlcera.

Criterios de inclusión y exclusión: Similar al estudio pivotal, pero la superficie de inicio de las úlceras estudiadas fue de 1 a 10cm².

Pérdidas: 41 (24%) pacientes discontinuaron el tratamiento, 29 de ellos debido a un efecto adverso. Esta causa de abandono fue ligeramente mayor en el grupo de cuidados habituales (24%) que en el grupo de la becaplermina (15%) y del gel placebo (11%).

Tipo de análisis: ITT

La **variable principal** fue el porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas.

Resultados eficacia				
Variable evaluada en el estudio	Becaplermina 100mcg/g (n=34)	Vehículo (n=70)	Régimen de Cuidados (n=68)	p [†]
Variable principal: Porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas	44%	36%	22%	NS
Resultados secundarios				
Tiempo de resolución de la úlcera (días)*	85	98	141	NS

† Becaplermina 100mcg/g frente a vehículo.
 * Estimación de Kaplan-Meier. Percentil 25.
 NS: Resultado no estadísticamente significativo.

Hubo un porcentaje importante de abandonos (24%). Se obtienen mejores resultados con becaplermina (44% de curación) aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa ($p= 0,48$) porque no había pacientes suficientes en el brazo de becaplermina. El gel de placebo resultó más eficaz que el régimen de buenos cuidados (36% de curación frente a 22%), por lo que se afirma que el gel de NaCMC en vez de resultar perjudicial, favorece la cicatrización de la úlcera.

5.1.4.-PDGF-DBFT-002^{2,6}

Tabla 4 "A randomized, clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor (becaplermin; RWJ 60235000) versus standard therapy in the healing of chronic, lower-extremity, diabetic ulcers (protocol PDGF -DBFT-002; phase 3)".

Nº de pacientes en los que se analiza eficacia: 252 pacientes diabéticos.

Diseño: randomizado, evaluador (tercera-parte) ciego, grupos paralelos, controlado, fase III, multicéntrico. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad del gel de becaplermina 100mcg/g frente a los cuidados habituales en pacientes tratados durante 20 semanas. La randomización se estratificó dependiendo de la existencia de una o varias úlceras.

Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

Similar al estudio pivotal, con 16 semanas opcionales de cuidados habituales debido a poca respuesta.

Criterios de inclusión y exclusión: Similar al estudio pivotal, pero la superficie de inicio de las úlceras estudiadas fue de 1 a 40cm² por úlcera y 60cm² de superficie total si existían varias úlceras.

Pérdidas: 29 (12%) pacientes discontinuaron el tratamiento. De entre los pacientes que discontinuaron debido a un efecto adverso, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

Tipo de análisis: ITT

La **variable principal** fue el porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas.

Resultados eficacia

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>Becaplermina 100mcg/g (n=128)</i>	<i>Régimen de Cuidados (n=122)</i>	<i>RAR (IC 95%) Diferencia riesgo absoluto</i>	<i>p</i>	<i>NNT (IC 95%)</i>
<i>Variable principal:</i> Porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas	36% (28%-44%)	32% (24%-40%)	3,9% (-8%-16%)	NS	-
<i>Resultados secundarios</i>					
Tiempo de resolución de la úlcera (días)*	85	89	-	NS	-

* Estimación de Kaplan-Meier. Percentil 25.

NS: Resultado no estadísticamente significativo.

El estudio fracasó en probar la eficacia de becaplermina. Un hecho reseñable es que fue precisamente donde más cantidad de gel de principio activo se usó debido a que en el diseño no se instruyó sobre administrar una cantidad determinada de gel activo. La randomización además fue abierta, lo que podría haber originado un sesgo de selección. Las pérdidas por no cumplimiento, por parte del médico o del paciente, fueron mayores en éste estudio.

Tal y como se comentaba anteriormente, los resultados de estos 4 estudios se combinaron en un meta-análisis⁷ que se describe a continuación:

5.1.5.- Smiell JM et al⁷

Tabla 5.- Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. Wound Rep Reg. 1999;7:335-46.

En el meta-análisis de estos 4 estudios se incluyeron 922 pacientes (población por ITT). El estudio integrado se juzgó como válido, a pesar del uso de diferentes comparadores en los 4 ensayos de eficacia. La combinación se justifica pues la variable principal era la misma y el desarrollo de los estudios era similar.

Una vez realizados los análisis de homogeneidad se determinó que el grupo más homogéneo según la respuesta al tratamiento, fue el del **tamaño de úlcera < 5 cm²** con 774 pacientes (84%). **Los resultados que se describen a continuación corresponden a este grupo.**

Resultados eficacia

<i>Variable evaluada en el estudio</i>	<i>Becaplermina 100mcg/g (n=246)</i>	<i>Becaplermina 30mcg/g (n=157)</i>	<i>Régimen de Cuidados (n=168)</i>	<i>Vehículo (Gel placebo) (n=203)</i>
<u>Variable principal:</u> Porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas	46,7%	41,4%	30,4%	35%
<u>Resultados secundarios</u>				
Tiempo de resolución de la úlcera (días)*	92	113	141	131

La curación se alcanza en el 30% de los tratados con buenos cuidados de las úlceras, el 35% en los que recibieron el gel de placebo y el 47% en el grupo a tratamiento con gel de becaplermina 100 mcg/g, con significación estadística.

En el seguimiento posterior de tres meses se comprobó que la recurrencia de las úlceras es aproximadamente del 30% para todos los grupos de tratamiento, lo que podría sugerir que becaplermina puede afectar a la velocidad de cicatrización pero dejaría al tejido sanado con la misma consistencia y posibilidades de reulceración que el gel placebo o el tratamiento único con los cuidados habituales. Es decir, becaplermina no afecta en la recurrencia de las úlceras.

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

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

Se valora la validez y utilidad de los 3 ensayos clínicos publicados de los 4 en los que esta basado el informe, el cuarto ensayo solo está disponible en los informes de la EMEA y la FDA, por lo que no se le puede evaluar con la escala de Jadad. Las tablas se adjuntan en el anexo 5.2 al final del informe.

Los dos primeros estudios^{3,4} reciben una puntuación 5 en dicha escala (son aleatorizados, doble ciego, se describen abandonos y exclusiones), por lo que podemos decir que la validez interna de los mismos es correcta. El tercero de los estudios publicados⁵ se describe como "tercera parte ciego", es decir, solo el evaluador es ciego.

En los ensayos en los que se basa este informe se utilizan dos comparadores frente a becaplermina:

- gel placebo (gel de Na CMC, que es el gel en el que se formula el fármaco).
- cuidados habituales.

La utilización de dos comparadores distintos, y concretamente la evaluación de eficacia frente a gel placebo de Na CMC -que no es un tratamiento estándar- podría considerarse como una limitación de diseño, así como el amplio rango de superficie de las úlceras estudiadas en los distintos ensayos. No están claras además las diferencias en la cantidad, por exceso o por defecto, de principio activo aplicado por sesión en cada uno de los estudios, y si estas diferencias podrían incidir en la eficacia.

-Aplicabilidad de los ensayos a la práctica del hospital:

Los únicos resultados aplicables al hospital son aquellos que configuran la indicación del producto, esto es, sería aplicable la administración de gel de becaplermina 100mcg/g en los pacientes de iguales características a los estudiados en los ensayos, con úlceras diabéticas neuropáticas crónicas cuya superficie fuera igual o inferior a 5cm². O sea, el conjunto de pacientes de los distintos ensayos que tras el análisis por subgrupos en el meta análisis de Smiell⁷ se vieron como grupo más homogéneo, a pesar de las limitaciones ya comentadas anteriormente, y del que se pudo obtener un resultado con significación estadística.

Sin embargo, los que elaboramos este informe consideramos que, si bien en un ensayo clínico la medición y evaluación de las circunstancias a tener en cuenta, tales como la superficie de la úlcera, su tiempo mínimo de evolución, etc y su adhesión al protocolo establecido (por ej. ausencia de tratamiento con corticoides sistémicos) son de uso obligatorio, en la práctica clínica diaria tal medición se realiza de una manera mucho más relajada, lo que podría provocar el uso del medicamento en condiciones parecidas pero no iguales a las establecidas por ficha técnica -por ej. superficie de úlcera distinta u origen no neuropático-, donde no existe ninguna evidencia sobre un posible beneficio. A tal respecto resulta curioso observar en la guía GINF de solicitud del medicamento que, especificándose en el punto 3 (indicaciones aprobadas en España) que la superficie de úlcera ha de ser menor o igual a 5 cm², ésta no se añade en el punto 4 como premisa en la indicación solicitada para el uso en nuestro hospital.

En úlceras de tamaño superior a 5 cm² no es posible valorar a partir de estos estudios la posible eficacia de becaplermina, ya que el número de pacientes con úlceras de este tamaño incluidos en los mismos fue escaso, y el tiempo de seguimiento insuficiente para poder comprobar la curación de las mismas².

-Relevancia clínica de los resultados:

En la actualidad se utiliza lo que se denominan cuidados habituales (evitar presión local, desbridamiento, tratamiento de infecciones...) para la cicatrización de las úlceras. Los agentes cicatrizantes tópicos comercializados en España incluidos en el grupo de becaplermina no tienen la indicación expresa "para el tratamiento del pie diabético". El gel de becaplermina supone un tratamiento específico para ello, sin embargo, podemos considerar -al igual que la EMEA- que **un beneficio del 10% sobre el gel placebo es un beneficio modesto**, más todavía si tenemos en cuenta que no afecta a la recurrencia de las úlceras.

Sería interesante, por otro lado, disponer de datos sobre su efecto en amputaciones o mortalidad, que hasta el momento se desconocen, si bien la medida de estas variables no sería sencilla.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

El único trabajo encontrado es el ya expuesto meta análisis de Smiell⁷, que se ha incluido en el apartado anterior.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica Clínica: No se disponen.

-Evaluaciones previas por organismos independientes:

- *A nivel nacional:*

- Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME)⁸:

"La información disponible sobre becaplermina es limitada y los ensayos clínicos realizados hasta la fecha presentan importantes diferencias entre ellos. En este sentido, algunos autores consideran moderados los beneficios obtenidos con BE frente a los cuidados habituales en la curación de úlceras de tamaño inferior a 5 cm²; y además, por el momento no es posible valorar su posible eficacia en úlceras de tamaño superior a 5 cm². Por otra parte, no se dispone de estudios que permitan valorar su posible efecto sobre el riesgo de gangrena o de amputación, así como su eventual eficacia en pacientes con arteriopatía periférica. A pesar de que la frecuencia y perfil de efectos adversos de BE no parecen diferir sustancialmente del placebo, no debe olvidarse su potencial carcinogénico; y además, la insuficiente información disponible sobre su seguridad a largo plazo o con su uso repetido o continuado, podría ser un factor limitante para su utilización. A la vista de todo lo anterior y teniendo en cuenta además el elevado coste de BE y el hecho de que su utilización no sustituye a los cuidados que se aplican habitualmente en el tratamiento de las úlceras cutáneas del pie diabético (BE debe

administrarse conjuntamente con éstos), no parece que BE aporte ventajas sustanciales frente a los mismos en el tratamiento de dichos pacientes.” CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”.

- Centro Vasco de Información de Medicamentos (CEVIME)⁹:

“A pesar de que en los estudios se incluyeron úlceras de tamaño superior a 5 cm², la evaluación de la eficacia de becaplermina se limita a úlceras de menor tamaño. Ello es debido a que el subgrupo de pacientes con úlceras de tamaño superior a 5 cm² era muy pequeño y el tiempo de seguimiento, 20 semanas, era escaso para la curación de estas úlceras. El resultado obtenido en úlceras < 5 cm² para becaplermina 0,01% fue superior a placebo y a los cuidados habituales en la incidencia de curación (47% vs 35% y 30% respectivamente) pero este beneficio se puede considerar modesto. Faltan estudios para determinar el posible efecto de becaplermina en el riesgo de gangrena o de amputación así como su eficacia en pacientes con arteriopatía periférica y en úlceras superiores a 5 cm². FRASE RESUMEN: “Continuar aplicando los cuidados habituales teniendo en cuenta que la eficacia de becaplermina es modesta, su seguridad es inferior y su coste muy elevado”. CALIFICACIÓN: “NO APORTA NADA NUEVO”

- A nivel internacional:

- Se dispone de la información de Micromedex, pero no aporta nada nuevo.

- UK Drug Information¹⁰: “La importancia clínica de estos efectos (de becaplermina en los ensayos clínicos) es difícil de evaluar al no existir datos sobre variables finales, como mortalidad o amputaciones. De cualquier manera, estas mediciones serían difíciles de realizar (...) la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) concluye que el gel de becaplermina posee una ‘modesta eficacia’ y, durante un tratamiento de 20 semanas de duración, favorece la cicatrización de alrededor un 10 a un 15% de úlceras más que el gel placebo.

- Midland Therapeutic Review & Advisory Committee (MTRAC)¹¹: Además de lo ya expuesto, este comité evalúa a becaplermina gel como “un fármaco muy especializado con unas indicaciones muy específicas. La experiencia de este medicamento es muy limitada, incluyendo centros especializados”. El comité da el veredicto de “NO APROPIADO” para los médicos generales el prescribir dicho medicamento en el presente. Se remarca además la falta de datos en las variables duras como amputaciones, mortalidad o altas.

- La Revue Prescribe¹²: La comisión encargada dictamina este gel como “de un beneficio modesto”, apuntando como tratamiento de primera línea la postura “de descarga” (a fin de evitar el apoyo sobre la lesión), así como los cuidados habituales (desbridamiento de la herida, permanencia en medio húmedo y tratamiento de una posible infección).

-Opiniones de expertos: No valorado.

-Otras fuentes: No valorado

6- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos secundarios más significativos

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización.

Las reacciones adversas se listan bajo títulos de frecuencia:

Muy frecuentes (>1/10)	Infección, celulitis, ulceración dérmica
Frecuentes(>1/100, <1/10)	Osteomielitis, trastornos dérmicos (incluyendo eritema), dolor
Poco frecuentes (>1/1000, <1/100)	
Raros (>1/10.000, <1/1000)	Quemazón cutánea, erupciones exantemáticas, edema
Muy raros (<1/10.000)	Granulación hipertrófica*

*Reacción adversa grave basada en experiencia postcomercialización (Resto de reacciones adversas graves notificadas en ensayos clínicos).

6.2 Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

En el trabajo de *Smiell et al*¹³ se realizó una revisión sobre seis ensayos clínicos completos de seguridad de becaplermina en pacientes con úlceras neuropáticas en extremidades inferiores. Todos son ensayos randomizados, doble ciego o tercera parte (evaluador) ciego, completados, en pacientes con úlceras neuropáticas del pie diabético.

De entre estos ensayos están los tres sobre eficacia y seguridad (*Wieman et al*³, *Steed et al*⁴ y PDGF-DBFT-002^{2,6}) y el ensayo sobre el efecto del vehículo (*d'Hemecourt et al*⁵) que ya hemos revisado. Además hay un ensayo sobre el rango de dosis (92- 22120-M) y otro ensayo farmacocinético sobre la estabilidad en la úlcera (PDGF-WFA-001).

Hay datos disponibles sobre un total de 1006 pacientes que participaron en estos seis ensayos clínicos. De estos, 538 recibieron becaplermina más régimen de cuidados, otros 278 recibieron gel placebo más régimen de cuidados y 190 sólo régimen de cuidados.

Un total de 308 pacientes tratados por úlcera del pie diabético recibieron becaplermina a la dosis que finalmente fue comercializada (100mcg/g).

En la siguiente tabla se recoge el detalle de los efectos adversos por grupo de tratamiento:

Event (%)	Good Ulcer Care Alone (n = 190)	Placebo Gel (n = 278)	Becaplermin Gel, 100 µg/g (n = 308)	Becaplermin Gel, All Doses (n = 538)
Infection	26	21	21	18
Skin ulceration	20	9	14	12
Cellulitis	15	12	12	10
Osteomyelitis	11	6	9	7
Central/peripheral nervous system	9	5	0	7
Skin disorder	8	4	7	5
Upper respiratory tract	8	6	7	5
Urinary system	5	6	6	5
Metabolic and nutritional	5	4	6	5
Pain	16	7	6	6
Bullous eruption	5	3	6	5
Edema	3	2	6	5
Cardiovascular	6	5	5	5
Nausea	6	4	4	3
Vascular	7	3	3	5
Peripheral edema	7	5	2	2
Fever	6	3	2	2
Any adverse event	81	67	70	66

El 66% de los pacientes tratados con gel de becaplermina (30mcg/g ó 100mcg/g) en los ensayos clínicos presentó algún efecto adverso (un 70% para los que recibieron la formulación comercializada de 100mcg/g), frente al 67% de los que recibieron placebo y el 81% de los que sólo fueron tratados con los cuidados habituales.

La mayoría de los efectos adversos descritos (celulitis, osteomielitis, infección, ulceración, dolor....) parecen relacionados con la propia diabetes y/o con la presencia de las úlceras, siendo el perfil similar en todos los grupos de tratamiento.

Como la presentación comercial es en tubo multiuso, existe el riesgo de la contaminación del contenido al utilizarlo en una posible úlcera infectada, lo que posibilitaría además las infecciones cruzadas si éste se utilizara en varios pacientes. Se recomendó, según el informe de la EMEA², a la compañía farmacéutica que elaborase una preparación estéril cuanto antes, cosa que no fue posible tras dos ensayos clínicos en los que la formulación estéril del gel de becaplermina no fue capaz de demostrar eficacia frente a placebo.

Tras la preocupación originada sobre la posible infección cruzada entre pacientes que usaran un mismo tubo, se incluyó un párrafo en el prospecto informando que un tubo de becaplermina 100mcg/g debe ser usado siempre en un único paciente. La compañía farmacéutica que comercializa becaplermina gel se comprometió en 2004 a sacar al mercado el gel en dosis de un solo uso lo antes posible. En la primavera de 2007 la única presentación que seguimos teniendo disponible en España es el tubo multiuso de 15g.

Por otro lado, debido a su mecanismo de acción, becaplermina podría estimular el desarrollo de células cancerígenas y, por tanto, no puede descartarse un eventual poder carcinogénico^{2,11,12}.

A pesar de que el número de neoplasias (n=12) registradas en los diferentes ensayos clínicos fue similar en el grupo de becaplermina y en los grupos control, los casos de cáncer de piel han sido un motivo de preocupación, pues aunque no son muchos y las diferencias no sean estadísticamente significativas, el hecho que hubiera tres* casos en el grupo de becaplermina y ninguno en los grupos de placebo y cuidados habituales es destacable.

(*Según los datos aportados por la compañía farmacéutica a la EMEA).

En la siguiente tabla se recogen los datos de los carcinomas registrados en los ensayos clínicos:

Table 5: Nature of neoplasms reported in the clinical trials *

	Control Gel or Standard Therapy n=468	Becaplermin 30 µg/g or 100 µg/g n=520
Carcinoma (unspecified)	1	2
Skin neoplasm malignant	0	2
Basal cell carcinoma	0	1
Benign breast tumours	1	1
Lipoma	1	0
Bronchial Carcinoma	1	0
Neoplasm NOS	2	0
Neoplasm malignant	1	0

* Two additional cases were reported post study therapy (becaplermin 100 µg/g): one case of basal cell carcinoma and one case of adenocarcinoma.

Fuente: informe EPAR de la EMEA²

Advertencias y precauciones¹

Neoplasias: becaplermina puede estimular el crecimiento de células cancerígenas por tanto debe evaluarse el riesgo en pacientes con tumores. En el caso de que el tumor se encuentre cerca del lugar de administración no se recomienda su uso.

Infecciones cutáneas en el lugar de administración: no se recomienda la administración de becaplermina en úlceras infectadas, deben tratarse antes con un antibiótico. Si la infección se produce durante el tratamiento con becaplermina, debe suspenderse la administración y tratar la infección, posteriormente reiniciar el tratamiento con becaplermina.

Úlceras diabéticas de tamaño superior a 5 cm² o no neuropáticas (ej. las debidas a arteriopatías): no se recomienda su uso ya que no se ha evaluado su eficacia ni seguridad.

Utilización en situaciones especiales¹

Embarazo: No se han realizado estudios en mujeres embarazadas, por lo tanto no se recomienda su uso. Categoría C de la FDA.

Lactancia: Se desconoce si becaplermina puede pasar a la leche materna, por tanto, no se recomienda su uso.

Niños: No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Interacciones con alimentos y/o medicamentos¹

Se desconoce si becaplermina presenta interacciones con otros medicamentos administrados por vía tópica. No se recomienda la administración conjunta de otros medicamentos tópicos en el mismo lugar de aplicación de becaplermina.

7- AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental.

Coste por envase PVL con IVA de Becaplermina 0.01% gel: 278,18 €¹⁴

Comparador: Becaplermina no se utiliza *en vez de* su comparador (cuidados habituales), sino *además de* éstos, con lo cual asignamos precio cero a la aplicación de cuidados habituales o gel placebo (que no se dispone de forma comercial).

Si se estima que para unas 20 semanas de tratamiento se consumen entre 2-3 tubos, teniendo en cuenta que **un tubo una vez abierto tiene una duración máxima de 6 semanas**, el coste es de 556,36 – 834,54 euros. Esto es lo que denominamos Coste Incremental por tratamiento.

7.2-Coste eficacia incremental (CEI).

Teniendo en cuenta los resultados del meta-análisis de Smiell⁷ sobre el grupo de pacientes con tamaño de úlcera inferior a 5cm², haría falta tratar a **8,5 pacientes** con becaplermina 100mcg/g más cuidados habituales para cicatrizar completamente **una úlcera más**, tras 20 semanas de tratamiento, que las que cicatrizarían completamente tratándose con gel placebo más cuidados habituales durante el mismo período de tiempo.

El coste eficacia incremental (CEI), entonces, sería el siguiente:

1. CEI si se utilizaran 2 tubos de Becaplermina[®]:

Variable evaluada	Comparador	Coste incremental / episodio/paciente	NNT (IC95%)	CEI (IC95%)
Porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas	Régimen becaplermina vs Régimen control	556,36 €	8,5 (5-38)	4.729,06 € (2.781,8€ - 21.141,68€)

2. CEI si se utilizaran 3 tubos de Becaplermina[®]:

Variable evaluada	Comparador	Coste incremental / episodio/paciente	NNT (IC95%)	CEI (IC95%)
Porcentaje de pacientes con cicatrización completa a las 20 semanas	Régimen becaplermina vs Régimen control	834,54 €	8,5 (5-38)	7.093,59 € (4.172,7€ - 31.712,52€)

Para conseguir la cicatrización completa de **una úlcera** más que las que se conseguirían aplicando un gel placebo, habría que tratar a **8,5 pacientes** con el gel de becaplermina 100mcg/g durante 20 semanas, con un coste total de entre **4.729€ y 7.093€**.

8- AREA DE CONCLUSIONES.

Resumen de los Aspectos más significativos y propuesta.

- Becaplermina ha resultado eficaz en el tratamiento de las úlceras neuropáticas del pie diabético con una superficie igual o menor a 5 cm², aunque los resultados son modestos; apenas consigue poco más de un 10% de curaciones que los tratados con gel de carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), que es el vehículo en el que va preparado el fármaco.
- No existen datos acerca de la eficacia de becaplermina sobre variables finales de la enfermedad, como riesgo de gangrena o amputación.
- Se desconoce una eventual eficacia en úlceras diabéticas neuropáticas de tamaño superior a 5 cm², así como en úlceras de pacientes con arteriopatía periférica.
- Becaplermina no prolonga el tiempo de reulceración de las úlceras sanadas con este medicamento respecto a las sanadas con cuidados habituales, es decir, no afecta a la recurrencia de las úlceras.
- Queda por determinar el papel que desempeña el régimen de buenos cuidados de la úlcera y su aportación sobre el resultado final.
- Becaplermina generalmente es un fármaco bien tolerado, con una frecuencia y perfil de efectos adversos similar a placebo, aunque la insuficiente información aportada por los ensayos clínicos, en especial lo concerniente al desarrollo de carcinomas tras la exposición a becaplermina a largo plazo o bien en su uso continuado, implica que la seguridad del fármaco sea un factor limitante para su uso.
- Dado que el preparado comercial no es estéril, existe la posibilidad de que el gel se contamine, pudiendo ocasionar la infección de la úlcera. La EMEA ha recomendado al laboratorio fabricante la comercialización de una forma farmacéutica estéril de becaplermina que sustituya a la actual.
- La terapia con becaplermina no sustituye a los cuidados que se aplican habitualmente en el tratamiento de las úlceras del pie diabético, sino que se usa conjuntamente con éstos, lo que supondría un coste adicional al tratamiento actual de las úlceras del pie diabético de entre 4.729€ y 7.093€ por cada úlcera cicatrizada de más frente a las que cicatrizarían con el tratamiento convencional.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Fecha de evaluación por la CFyT: 28/11/2007

“Decisión adoptada por la CFyT” : **B-1 El fármaco no se incluye en la GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.**

9- BIBLIOGRAFÍA.

1. - Ficha técnica del producto. Última revisión noviembre 2005. www.agemed.es
2. - Informe EPAR EMEA.
<http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Becaplermina/Becaplermina.htm>
3. - Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. *Diabetes Care* 1998; 21: 822-7.
4. - Steed DL, Diabetic ulcer study group. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *J Vasc Surg* 1995; 21:71-81.
5. - d'Hemecourt PA, Smiell JM, Karim MR. Sodium carboxymethylcellulose aqueous-based gel vs becaplermin gel in patients with nonhealing lower extremity diabetic ulcers. *Wounds* 1998; 10: 69-75.
6. - Informe de la FDA. (U.S. Food and Drug Administration). Becaplermina[®].
En <http://www.fda.gov/cder/biologics/review/becaomj121697-r2.pdf>
7. - Smiell JM, Wieman TJ, Steed DL, Perry BH, Sampson AR, Schwab BH. Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Rep Reg.* 1999;7:335-46.
8. - Becaplermina. Informe de Evaluación. CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos). Abril 2004.
9. - Becaplermina. Informe de Evaluación. CEVIME (Centro Vasco de Información de Medicamentos). Abril 2004.
10. – UK Drug Information. New medicines on the market: Becaplermin. National Prescribing Centre. Monograph number 4/99/18. November 1999.
11. - Anónimo. Summary sheet for: becaplermin gel (Becaplermina[®]) for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers. MTRAC March 2000; SS00/07.
12. - Prescrire Rédaction. Bécaplermine topique (Becaplermina[®]). Un petit appoint à court terme pour certains diabétiques. *Rev Prescr.* 2001;21(217):333-6.
13. - Smiell JM. Clinical safety of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. Becaplermin Studies Group. *Am J Surg.* 1998;176(Suppl.2A):68S-73S.
14. – Base de datos del medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales Farmacéuticos. Abril 2007.

ANEXO 1

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Emilio Campos Dávila/José Ramón Ávila Álvarez, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales.

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas.

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar.

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses:

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos.

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas.

ANEXO 2

APARTADO 5.2 del informe modelo base

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

Se valora la validez y utilidad de los 3 ensayos clínicos publicados de los 4 en los que esta basado el informe, el cuarto ensayo solo está disponible en los informes de la EMEA y la FDA, por lo que no se le puede evaluar con la escala de Jadad.

Tabla 6	Puntuación
Escala de validación de ensayos clínicos de superioridad (A. Jadad) aplicada al estudio de Wieman TJ et al.	
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	si
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	si
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	si
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	si
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	si
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

Tabla 7	Puntuación
Escala de validación de ensayos clínicos de superioridad (A. Jadad) aplicada al estudio de Steed DL et al.	
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	si
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	si
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	si
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	si
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	si
TOTAL	5
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

Tabla 8	Puntuación
Escala de validación de ensayos clínicos de superioridad (A. Jadad) aplicada al estudio de d'Hemecourt PA et al.	
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	si
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	no
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	si
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	si
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	-
TOTAL	3
(*) Sí= 1 / NO= 0 (**) Sí= 1 / NO= -1 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

Tabla 9
Cuestionario sobre la aplicabilidad del ensayo de *Wieman TJ et al.*

	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	En la práctica clínica no se utiliza un gel de Na CMC, aun habiéndose observado en el estudio de d'Hemecourt que resulta beneficioso para la cicatrización de la úlcera.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	La diferencia obtenida no puede considerarse como mejora clínica relevante.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable evaluada puede considerarse adecuada.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	--	¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	--	¿Se cumplirían todos los criterios a la hora de aplicar el tratamiento? (ej. úlcera de 8 semanas de evolución, exclusión de úlceras no neuropáticas, etc)
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	--	Comentarios

Tabla 10
Cuestionario sobre la aplicabilidad del ensayo de *Steed DL et al.*

	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	NO	En la práctica clínica no se utiliza un gel de Na CMC, aun habiéndose observado en el estudio de d'Hemecourt que resulta beneficioso para la cicatrización de la úlcera.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	La diferencia obtenida es mayor que en el estudio pivotal, donde la concentración de principio activo estudiada aquí resultó no poseer mayor eficacia que placebo.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable evaluada puede considerarse adecuada.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	--	¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	--	¿Se cumplirían todos los criterios a la hora de aplicar el tratamiento? (ej. úlcera de 8 semanas como mínimo, exclusión de úlceras no neuropáticas, etc)
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	--	Puede existir un sesgo debido a que el tamaño inicial de las úlceras es mayor en el grupo control, aunque sin significación estadística

Tabla 11
Cuestionario sobre la aplicabilidad del ensayo de *d'Hemecourt PA et al.*

	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Los cuidados habituales pueden considerarse adecuados como comparador.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	El gel con principio activo resultó ser más eficaz que gel placebo pero sin significación estadística. Lo que sí demostró el ensayo es que el gel placebo favorece la cicatrización de la úlcera.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable evaluada puede considerarse adecuada.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	--	¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?

¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	--	¿Se comercializaría un gel estéril de Na CMC para ser utilizado en este tipo de úlceras junto a cuidados habituales?
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	--	El ensayo no es doble ciego, sino que sólo la tercera parte (el evaluador) es ciego.

Tabla 12
Cuestionario sobre la aplicabilidad del ensayo PDGF-DBFT-002.

	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	SI	Los cuidados habituales pueden considerarse adecuados como comparador.
¿Son importantes clínicamente los resultados?	NO	El gel de becaplermina 100mcg NO resultó ser superior a los cuidados habituales con significación estadística.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	SI	La variable evaluada puede considerarse adecuada.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	--	¿Nuestros pacientes son como los de la población estudiada?
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	--	El ensayo fracasó en probar la superioridad de becaplermina frente a placebo.
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio	--	El ensayo no es doble ciego, sino que sólo la tercera parte (el evaluador) es ciego.