

COMPARACIONES INDIRECTAS EN LA EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

*Fraga Fuentes MD, Zamora Ferrer E, Nieto-Sandoval Martín de la Sierra P, Gómez Lluch T, Conde García MC
Servicio de Farmacia. Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan -Ciudad Real*

En la evaluación de medicamentos para una adecuada selección y posicionamiento son necesarios estudios comparativos directos pero ante la falta de los mismos y para la toma de decisiones necesitamos tener evidencias, por lo que las comparaciones indirectas ajustadas y los metaanálisis en red se presentan como una herramienta útil en la toma de decisiones, siempre que cumplan una serie de requisitos

INTRODUCCIÓN

A la hora de evaluar un nuevo medicamento para establecer su lugar en terapéutica, es necesario realizar una comparación con el resto de alternativas disponibles para la indicación estudiada¹. Los ensayos clínicos comparativos con asignación aleatoria y las revisiones sistemáticas (RS) y/o metaanálisis (MA) se consideran las mejores fuentes de evidencia, pero no carecen de limitaciones^{1,2}.

Cuando se trata de evaluar nuevos fármacos es muy difícil que haya una RS y/o MA, sin embargo, cabría esperar que existieran ensayos clínicos comparativos frente a las alternativas activas. Pero en muchas ocasiones estos estudios no existen, ya que para la autorización de comercialización de nuevos fármacos no se exige esta condición, por lo que en muchos de los ensayos pivotaes el comparador es placebo.

Por otro lado, los MA tienen como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento (o un grupo) frente a un único comparador, pero generalmente no permiten comparar más de dos tratamientos alternativos a la vez³.

La carencia de comparaciones directas entre el nuevo medicamento y sus alternativas dificulta la toma de decisiones y poder establecer su posicionamiento terapéutico, por lo que a menudo se recurre a realizar comparaciones indirectas que orienten sobre la eficacia y seguridad comparada de tratamientos que no han sido comparados. Además, también pueden ser de utilidad cuando hay comparaciones directas, pero no son concluyentes, resultan insuficientes o son de mala calidad¹.

Los ensayos clínicos comparativos directos son el patrón de oro para la evidencia comparativa, siempre que tengan buena calidad metodológica, pero no siempre están disponibles, por lo que para la toma de decisiones está cobrando importancia el papel desempeñado por las comparaciones indirectas. No obstante, es necesario evaluarlas e interpretarlas de forma crítica, para ello debemos preguntarnos si son apropiados los datos, si es correcta la metodología empleada y si son suficientes los datos comunicados.

En este boletín pretendemos dar unas nociones básicas para la interpretación y realización de comparaciones indirectas sencillas y su aplicación en la toma de decisiones.

DEFINICIONES

Es necesario diferenciar los distintos tipos de comparaciones indirectas, así se definen⁴:

- **Comparación naïve o no ajustada.** Compara directamente los resultados de los brazos de tratamiento de los estudios evaluados como si se tratara de brazos de un mismo estudio, sin considerar el grupo control de ninguno de los estudios. Este método no debería utilizarse por los sesgos que conlleva⁵.

- **Comparaciones indirectas ajustadas (adjusted indirect comparison).** En este caso a partir de ensayos clínicos que valoren por separado la eficacia de dos tratamientos de interés (A y B) frente a un comparador o control común C (A vs C y B vs C), se puede comparar de manera indirecta la eficacia de A vs B. Se preserva la asignación aleatoria original de los pacientes incluidos en los diferentes ensayos clínicos. La validez de los resultados de este método implica asumir que el efecto de ambos tratamientos es consistente entre los ensayos clínicos de ambos grupos, así los resultados de A y B vs C deberían ser intercambiables.

También podemos encontrarnos con la situación en la que no se puede identificar un comparador común entre dos tratamientos, pero sí se puede construir una serie donde los dos medicamentos están enlazados indirectamente vía dos o más comparadores (Comparación indirecta múltiple ajustada).

- **Metaanálisis de redes de tratamientos ("network meta-analysis", NMA).** Síntesis simultánea de todas las parejas de comparaciones con más de 2 intervenciones. También podemos encontrarlos como "metaanálisis de tratamientos múltiples" ("multiple-treatments meta-analysis", MTM), o metaanálisis con comparaciones mixtas ("mixed treatment comparison", MTC). Combinan evidencia directa e indirecta por medio de una red de estudios para inferir acerca de la efectividad relativa de múltiples intervenciones⁶. En el contexto de una RS, son extensiones de los MA convencionales, en los que tres o más tratamientos se comparan usando evidencia directa, indirecta o mixta procedente de diversos estudios. Los resultados del NMA nos proporcionan efectos relativos de la intervención para todas las comparaciones y una jerarquía o ranking de las intervenciones.

En la **figura 1** están representadas diferentes comparaciones de tratamientos:

- en la figura **1a** tenemos dos tratamientos A y B que se comparan directamente (mediante un ensayo clínico, varios ensayos clínicos o un MA).
- en la figura **1b** se comparan los resultados de varios estudios como si se tratara de un mismo estudio (comparación no ajustada).
- en la figura **1c**, tenemos dos comparaciones directas AC y BC, y obtenemos una comparación indirecta AB (representada por una línea discontinua) a partir del comparador común C.
- en la figura **1d** está representado un bucle cerrado (existen comparaciones directas de todas las intervenciones). En este caso, además, cuando sea apropiado se pueden combinar una comparación directa (A vs B) y una indirecta (por ej. evidencia obtenida de A vs C y B vs C) para obtener una comparación mixta (por ejemplo A vs B, en 1d), por lo que dispondremos de una base de evidencia más amplia⁷.

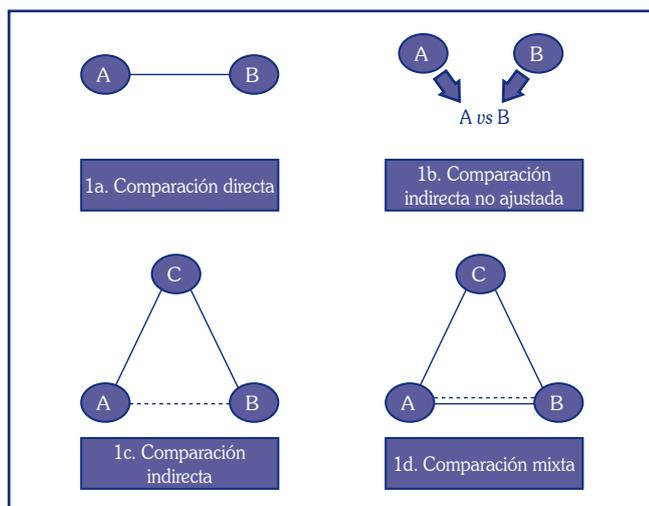


Figura 1. Representación de distintas comparaciones

GEOMETRÍA DE LAS REDES DE EVIDENCIA

Un elemento clave para comprender la red de tratamientos es la evaluación de su geometría⁸. De esta manera, podemos observar cuáles de los tratamientos considerados (nodos) se han comparado directamente por ensayos clínicos (línea continua), qué tratamientos están conectados indirectamente (línea discontinua o sin línea) a través de uno o más comparados comunes, y cuál es la evidencia que informa de cada comparación (grosor de la línea de conexión). Al examinar las conexiones entre las intervenciones de una manera gráfica, podemos determinar la fuerza de la evidencia en toda la red y para cada una de las comparaciones individuales. Además, podemos detectar si las distintas comparaciones están muy representadas (mucha evidencia) o si alguna tiene escasa o nula evidencia.

En la **figura 2** están representadas distintas redes de tratamiento:

- en la figura **2a** tenemos la red en estrella, que contiene estudios que comparten un comparador común (C), los tratamientos activos (A,B,C) sólo están comparados con el comparador común pero no entre ellos. En este caso, sólo podemos realizar comparaciones indirectas entre el resto de los tratamientos, lo que puede reducir la confianza en los efectos, particularmente si el comparador es placebo y hay un número limitado de ensayos, pacientes y eventos⁹. Se pueden hacer comparaciones indirectas A vs B, A vs D y B vs D, a partir de las comparaciones directas A vs C, B vs C y D vs C.

- en la figura **2b** está la red en cadena, en este caso para obtener

la comparación indirecta de A vs D necesitamos enlazarlos vía dos comparadores.

- en la figura **2c** se representa una red más compleja con múltiples combinaciones. Requieren programas complejos para su resolución (modelos de regresión).

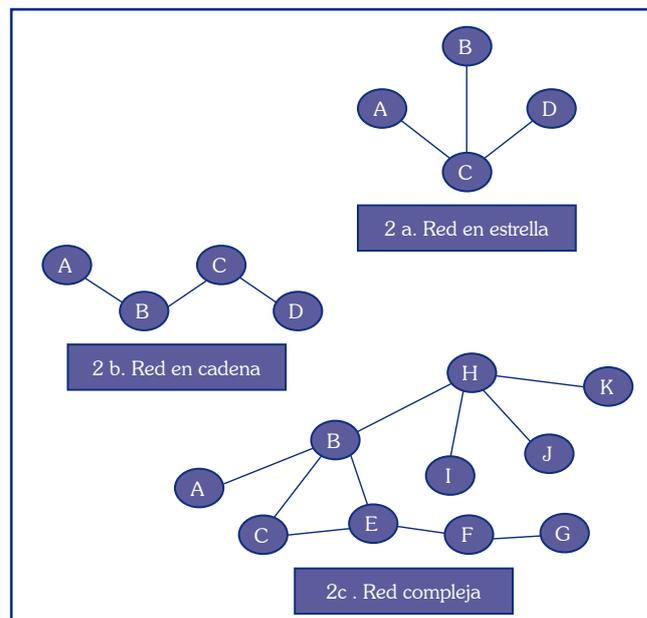


Figura 2. Representación gráfica de redes de tratamiento

La diversidad y la fuerza de la red de evidencia está determinada por el número de intervenciones y comparaciones diferentes que están disponibles, cómo están representadas en la red y cuánta evidencia existe de las mismas. Desequilibrios importantes en la cantidad de evidencia para cada intervención puede afectar a la potencia y a la fiabilidad del análisis global¹⁰, por lo que puede favorecer a unos tratamientos frente a otros. La evidencia proporcionada por pequeños ensayos puede estar más sesgada y pequeños ensayos pueden mostrar falsamente efectos de tratamientos mayores. La combinación de estos resultados sesgados puede llevar a estimaciones poco fiables en la red, por lo que es un aspecto fundamental a valorar a la hora de interpretar una comparación indirecta.

ASUNCIONES A CONSIDERAR EN LAS COMPARACIONES INDIRECTAS

Existen tres preguntas básicas que debemos realizar ante una comparación indirecta:

- 1) ¿Los ensayos disponibles para las distintas comparaciones son suficientemente homogéneos para combinarlos?
- 2) ¿Los estudios son suficientemente similares, con excepción de la intervención, para poder ser comparados?
- 3) Si existe evidencia directa e indirecta, ¿los hallazgos son suficientemente consistentes para que ambas evidencias puedan combinarse?¹¹.

Estas tres preguntas nos muestran las tres asunciones claves a considerar en las comparaciones indirectas:

- **Asunción de Homogeneidad:** similar a la que se aplica en los MA de ensayos clínicos en que se determina la heterogeneidad estadística (significación estadística en tests Q de Cochran o I²). Es necesario considerar que aunque la heterogeneidad estadística sea insignificante, se debe comprobar la heterogeneidad conceptual (diferencias en métodos, diseño de los estudios, características de los pacientes, ámbitos, definiciones y medidas de los resultados con seguimiento, con intervencio-

nes, etc.)¹⁰, también conocida como similitud/transitividad.

- **Asunción de Similitud/Transitividad** desde dos perspectivas: *similitud clínica* en las características básicas de los pacientes que participan en los diferentes ensayos y similitud en la metodología empleada en los ensayos, *similitud metodológica*. Es decir, la asunción de similitud es más probable cuando las características de los pacientes (edad, sexo, gravedad de la enfermedad, comorbilidades, tratamiento concomitante) y los métodos del estudio (sincronización, duración o dosis del tratamiento, medidas de resultados, seguimiento, pérdida de seguimiento) son similares (con riesgo basal similar en los brazos del comparador común). Es decir, los factores modificadores del efecto deben ser similares¹². En la **tabla 1** se presenta un resumen con ejemplos de posibles factores modificadores del efecto¹³, que debemos considerar a la hora de realizar un pregunta tipo **PICO** (acrónimo de Paciente, Intervención, Comparación, Outcome-resultado) para abordar la búsqueda bibliográfica y en la valoración crítica de las comparaciones indirectas.

Otros autores prefieren utilizar el término de transitividad por tres razones⁶:

1. Transitividad describe mejor el propósito de la asunción, comparar dos tratamientos vía un tercer tratamiento.
2. El término similitud se reduce a homogeneidad cuando nos referimos a una comparación directa única, mientras transitividad claramente se refiere a más de dos comparaciones.
3. Similitud puede sugerir erróneamente que la similitud es requerida para todas las características de los ensayos y de los pacientes en la evidencia base, cuando en realidad, se puede obtener una comparación indirecta válida aún cuando los estudios son diferentes en características que no son modificadores de los efectos.

Tabla 1. Posibles factores modificadores del efecto. Adaptada de Catalá-López et al¹³

| Niveles | Posibles factores modificadores del efecto |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Paciente o población | <ul style="list-style-type: none"> - Edad - Sexo - Gravedad (riesgo basal) - Diferentes estadios de la enfermedad - Duración de la enfermedad - Comorbilidades - Sin respuesta a tratamiento previo - Proveedor o ámbito* |
| Intervención y comparador | <ul style="list-style-type: none"> - Tipo de intervención - Dosis (p. ej., se mantiene la transitividad si se dan dosis distintas del comparador (C) pero la media de dosis se mantiene en los ensayos AC y BC, aunque sí puede existir heterogeneidad en estos ensayos) - Duración - Vía de administración - Forma farmacéutica diferente - Elección del comparador (placebo o intervención subóptima) - Tratamientos concomitantes - Complejidad - Proveedor o ámbito* |
| Resultados | <ul style="list-style-type: none"> - Definición de la variable de resultado - Herramientas para medir o monitorizar - Métodos y procedimientos - Duración del seguimiento |

* Proveedor (público o privado) o ámbito (atención primaria u hospitalaria)

Aunque la similitud/transitividad no puede probarse estadísticamente, su plausibilidad se puede evaluar conceptualmente desde una perspectiva más clínica o epidemiológica¹⁴. Debemos juzgar si las diferencias en la distribución de los factores modificadores del efecto son lo suficientemente amplias para invalidar la comparación indirecta. Si se observa una distribución de los factores modificadores del efecto desequilibrada, se puede hacer un ajuste por medio de una meta-regresión, este ajuste solo debe realizarse para las características del estudio o de los pacientes que son modificadores del efecto¹² o para hacer análisis de subgrupos.

- **Asunción de Consistencia:** se aplica cuando existen al mismo tiempo evidencias directas e indirectas, ya que pueden generar resultados discrepantes. La consistencia o intercambiabilidad se refiere a que los resultados de las comparaciones directas e indirectas sean coherentes entre sí, es decir, que ambos resultados tengan la misma dirección de sus efectos. Inconsistencia, por tanto, es conflicto entre evidencia directa e indirecta. La consistencia es la manifestación estadística de la transitividad. Sólo se puede evaluar cuando existe un bucle cerrado de evidencia (p. ej. el más simple, un triángulo)^{6,12}. Se puede comprobar la inconsistencia informalmente midiendo la superposición de los intervalos de incertidumbre que acompañan a las estimaciones puntuales o mediante test estadísticos¹², entre estos se pueden mencionar, el más simple el z-test (*método de Bucher*¹⁵) o mediante modelos de inconsistencia⁶. Si existe consistencia puede ser razonable combinar la evidencia directa y la indirecta (**figura 3**). Los bucles de evidencia que incluyen comparaciones informadas por un único estudio es más probable que muestren inconsistencia.

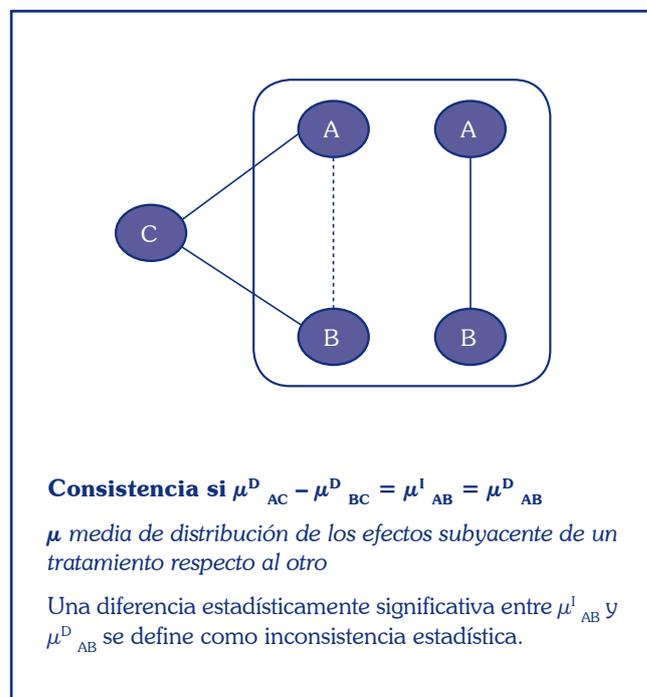


Figura 3. Asunción de consistencia

En la **figura 4** se establece la relación entre las asunciones y los pasos al realizar una estimación mixta. Tomada de Song et al¹⁶.

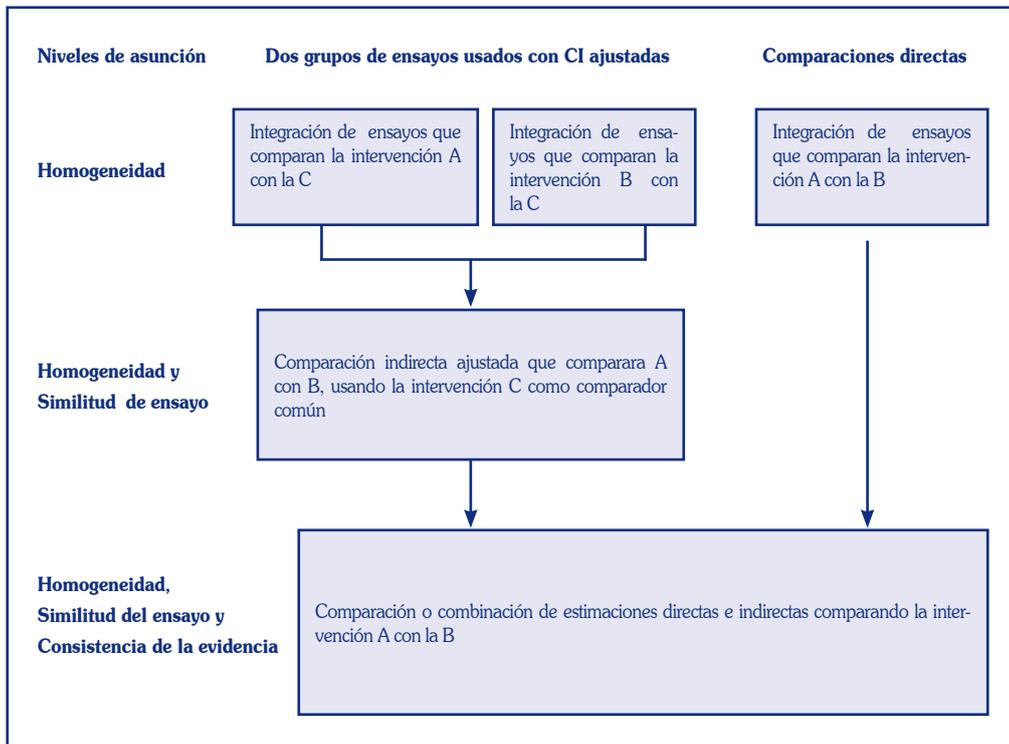


Figura 4. Asunciones y pasos para la obtención de una comparación mixta¹⁶

PUNTOS BÁSICOS A CONSIDERAR PARA REALIZAR UNA COMPARACIÓN INDIRECTA

Búsqueda y selección de la evidencia

Las comparaciones indirectas entre tratamientos deberían incluir toda la red de evidencia, para garantizar su calidad. Por lo que para abordar la búsqueda debemos realizarla de forma explícita, estructurada y sistemática, con una estrategia reproducible y abordando distintas bases de datos, criterios fundamentales a la hora de realizar una RS². Algunos autores, incluso, recomiendan que al igual que como en los MA tradicionales el protocolo del NMA se registre en PROSPERO (*International prospective register of systematic reviews*)¹⁷.

La búsqueda de evidencias es un punto crítico a la hora de

realizar evaluaciones y posicionamiento de los distintos medicamentos, por lo que organismos y sociedades nacionales e internacionales en sus manuales metodológicos incluyen secciones dedicadas al abordaje de búsquedas de la evidencia^{4,18-20}. Recientemente la EUnetHTA (*European Network for Health Technology Assessment*) ha publicado la Guía metodológica del proceso de recuperación de la información para las revisiones sistemáticas y valoración de tecnologías sanitarias, con recomendaciones para abordar la búsqueda bibliográfica y aspectos a tener en cuenta en cada base de datos²¹.

Para plantear la pregunta clínica debemos seguir meticulosamente el esquema PICO². Si no se ha realizado una búsqueda exhaustiva puede que no localicemos todos los estudios, y la inclusión y exclusión de trata-

mientos de la red de evidencia puede modificar las estimaciones de los efectos de los tratamientos y modificar la jerarquía de los tratamientos²². Así, la exclusión de un nodo causó un cambio relativo de más de 1,10 veces en la estimación de los efectos de los tratamientos y cambios en el top de los tratamientos²².

La optimización en la identificación de estudios para un NMA puede aumentar la evidencia base para el análisis y reducir la incertidumbre en las estimaciones de efectividad relativa, por lo que varios autores han propuesto estrategias de búsqueda para los NMA^{23,24}.

La selección de los estudios es un punto clave ya que dependiendo de los mismos los resultados pueden variar. La calidad de los estudios debe ser adecuada así la fiabilidad de los resultados será

| Approach | Example | | | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|---------------------|
| Step 1 Present direct and indirect estimate for each comparison of the evidence network | Comparison | Direct evidence | | Indirect evidence | | Network meta-analysis | |
| | | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence |
| | Alendronate y raloxifene | 0.49 (0.04 to 5.45) | | 0.53 (0.30 to 0.90) | | | |
| | | | | | | | |
| Step 2 Rate quality of direct and indirect estimate | Comparison | Direct evidence | | Indirect evidence | | Network meta-analysis | |
| | | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence |
| | Alendronate y raloxifene | 0.49 (0.04 to 5.45) | ⊕⊕○○○ Low | 0.53 (0.30 to 0.90) | ⊕⊕⊕○ Moderate | | |
| | | | | | | | |
| Step 3 Present NMA estimate | Comparison | Direct evidence | | Indirect evidence | | Network meta-analysis | |
| | | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence |
| | Alendronate y raloxifene | 0.49 (0.04 to 5.45) | ⊕⊕○○○ Low | 0.53 (0.30 to 0.90) | ⊕⊕⊕○ Moderate | 0.51 (0.29 to 0.87) | |
| | | | | | | | |
| Step 4 Rate quality of NMA estimate | Comparison | Direct evidence | | Indirect evidence | | Network meta-analysis | |
| | | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence | Odds ratio (95% CI) | Quality of evidence |
| | Alendronate y raloxifene | 0.49 (0.04 to 5.45) | ⊕⊕○○○ Low | 0.53 (0.30 to 0.90) | ⊕⊕⊕○ Moderate | 0.51 (0.29 to 0.87) | ⊕⊕⊕○ Moderate |
| | | | | | | | |

Figura 5. Enfoque GRADE para valoración de la calidad de las estimaciones de un NMA. Tomada de Puhan et al²⁵

mayor. El riesgo de sesgo puede ser más difícil valorar en las comparaciones indirectas y en los NMA que en los MA convencionales. Un método para evaluar la calidad de la evidencia de un NMA ha sido desarrollado por el *GRADE working Group*. Este método permite juzgar la fiabilidad de la estimación del efecto de un tratamiento, usando cuatro grados (alto, moderado, bajo y muy bajo). En la **figura 5** está representada la aplicación de la aproximación GRADE a un NMA que incluye ensayos clínicos que compararon tratamientos para prevenir las fracturas por fragilidad en pacientes con o en riesgo de osteoporosis²⁵.

Metodología a aplicar para realizar comparaciones indirectas

Una vez seleccionados los estudios que se van a comparar de modo indirecto, es necesario combinar sus resultados. La comparación informal de los intervalos de confianza de los riesgos relativos, las razones de odds, los *hazard ratio* o las reducciones absolutas de riesgo de cada uno de los estudios es una práctica inadecuada.

Existen métodos más adecuados, a la vez que sencillos, para combinar estos resultados de los estudios, como el método de *Bucher*¹⁵. Este método se puede utilizar cuando hay un comparador común, si hay un estudio o MA de A vs C y otro de B vs C y queremos estimar el efecto relativo de A vs B y la incertidumbre de esta estimación. En este método se toma el logaritmo de las razones de odds (odds ratio, OR), u otra medida del efecto relativo, siendo $OR_{AB} = OR_{AC}/OR_{BC}$, por tanto $Ln OR_{AB} = Ln$

$OR_{AC} - Ln OR_{BC}$ y por tanto:

$$EE (Ln OR_{AB}) = \sqrt{[EE(Ln OR_{AC})^2 + EE(Ln OR_{BC})^2]}$$

Siendo EE el error estándar. Así con el EE se puede estimar el intervalo de confianza de la estimación de la OR para la comparación A vs B¹.

Cuando se comparan más de 3 tratamientos mediante más de 2 estudios, puede ser más adecuado realizar un NMA en lugar de compararlos 2 a 2²⁶. Estos métodos son más complejos y requieren programas más sofisticados para combinar los estudios, en ellos generalmente se utilizan métodos bayesianos y recomiendan realizar análisis de sensibilidad modificando las covariables, el método de combinación de los estudios, etc.

Los resultados de las comparaciones se expresan con un intervalo de credibilidad (similar al intervalo de confianza de las comparaciones directas). Estos métodos ordenan los tratamientos y estiman la probabilidad de que cada tratamiento sea el mejor. También se puede utilizar la aproximación frecuentista descrita por Lumley²⁷ en la que la evidencia directa e indirecta se combina cuando hay al menos un bucle cerrado de evidencia que conecta dos intervenciones de interés.

Para realizar los cálculos de manera sencilla existen calculadores disponibles en internet, en la siguiente dirección encontramos una descripción de las mismas: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php?option=com_content&view=article&id=46&Itemid=42.

| Modelo general de tabla de resultados de comparaciones indirectas: | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Referencia: | | | | |
| COMPARACIONES DE ECAs | | | | |
| CI NO AJUSTADA <input type="checkbox"/> | METANÁLISIS DE REDES DE TRATAMIENTOS <input type="checkbox"/> | | | CI AJUSTADA <input type="checkbox"/> |
| Medicamento A: | | | | |
| Tipo de estudio, diseño, ref | Intervención A (N) (dosis, duración del tto) | Control(N) (dosis, duración del tto) | Características de los pacientes (edad, % M;V;....) | Duración del estudio (seguimiento) |
| ECA fase III, DC; R..... | | | | |
| Medicamento B: | | | | |
| Tipo de estudio, diseño, ref | Intervención B (N) (dosis, duración del tto) | Control(N) (dosis, duración del tto) | Características de los pacientes (edad, % M;V;....) | Duración del estudio (seguimiento) |
| | | | | |
| Medicamentos | Medicamento A | Medicamento B | Medicamento C | |
| Nº de ensayos | | | | |
| Nº de comparadores | | | | |
| COMPARACIÓN DIRECTA: SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | | | | |
| Tipo de estudio, diseño, ref | Medicamento A (N) (dosis, duración del tto) | Medicamento B (N) (dosis, duración del tto) | Características de los pacientes (edad, % M;V;....) | Duración del estudio (seguimiento) |
| | | | | |
| MÉTODOS USADOS PARA REALIZAR LA COMPARACIÓN INDIRECTA | | | | |
| Bucher <input type="checkbox"/> | Bayesiano(Lu and Ades) <input type="checkbox"/> | Frecuentista (Lumley) <input type="checkbox"/> | | |
| No especificado <input type="checkbox"/> | Otro <input type="checkbox"/> | | | |
| ¿Se especifica si se ajusta el sesgo? SÍ <input type="checkbox"/> NO SÉ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> | | | | |

Figura 6. Modelo general para presentación de resultados de CI. Tomada de Marin R et al⁴

Para presentar los resultados de una manera ordenada el grupo GENESIS-SEFH⁴ propone una serie de tablas que recogen los datos necesarios para facilitar el análisis de los estudios, un ejemplo de una aparece en la **figura 6**.

Validez interna y externa

Para la toma de decisiones en la práctica clínica, necesitamos valorar la validez interna y externa de las comparaciones indirectas y de los NMA para conocer si sus resultados son válidos. Es decir valorar si las diferencias entre los tratamientos son probablemente verdaderas o si pueden ser explicadas por sesgos en el análisis²⁸.

- La **validez interna** depende principalmente de tres factores²⁸:
 - a) identificación adecuada de los estudios incluidos en la red. Búsqueda sistemática, exhaustiva y reproducible que incluya toda información relevante para la comparación que se desea realizar.
 - b) la calidad de los estudios incluidos (comprobar la validez interna de los ensayos incluidos). Incluir estudios de baja calidad puede restar credibilidad al análisis realizado, por lo que se debe evaluar de manera crítica cada estudio incluido para analizar los posibles sesgos;
 - c) la extensión de los sesgos de confusión debido a violaciones en la similitud y la consistencia.
- La **validez externa**, por su parte, está limitada por la propia validez externa de los estudios incluidos en la red de evidencia, por lo que es necesario revisar los pacientes incluidos en los estudios y comprobar si los resultados obtenidos pueden extrapolarse a la población de interés²⁸.

Existen diversas listas de comprobación que nos permiten valorar la validez y credibilidad de las comparaciones indirectas y NMA^{11,14,28-31}.

En la lista de comprobación del grupo GENESIS de la SEFH²⁹, se plantean al inicio tres preguntas de eliminación, para así, evitar continuar valorando una comparación indirecta que no cumple los criterios mínimos de validez (**figura 7**).

Esta lista de comprobación permite evaluar la calidad metodológica y estadística de las comparaciones indirectas, la presencia de sesgos y su influencia en el resultado, además de ofrecer ayudas para una mejor interpretación de los resultados. Está pensada para su aplicación en la toma de decisiones clínicas²⁹.

Interpretación de los resultados. Jerarquía de resultados. Representación gráfica

Tras haber realizado todos los pasos previos, la pregunta para la toma de decisiones será ¿es un tratamiento mejor que otro y estos resultados puedo aplicarlos a mis pacientes?

En el NMA se estima la probabilidad de que cada intervención sea la mejor para cada resultado. Esta presentación de los resultados es muy atractiva, pero es necesario tomarla con cautela y analizar distintos aspectos como la magnitud de los efectos y su incertidumbre. Es evidente que cuando la red de evidencia es débil, existen pocos estudios para algunas comparaciones o son de pequeño tamaño y de baja calidad, su validez es cuestionable, por lo que las probabilidades también pueden estar cuestionadas. Esta jerarquía también puede verse afectada y cambiar cuando falta alguna alternativa de tratamiento de interés o existen indicios de sesgo de publicación. Para evitar decisiones no apropiadas la jerarquía de probabilidades hay que analizarla de forma conjunta con las estimaciones de las comparaciones y sus intervalos de confianza, ya que esta jerarquía puede estar basada en pequeñas diferencias que pueden no ser importantes clínicamente^{10,12,32}.

La validez de la información de los rankings relativos dependen del número de pacientes, eventos y estudios representados en cada nodo, de la geometría de la red y del potencial riesgo de sesgo entre la comparación directa e indirecta, por lo que para tener más fiabilidad para tomar la decisión es necesario transparencia en la comunicación de la realización y resultados de las comparaciones indirectas y NMA.

Una forma de visualizar de una manera gráfica los resultados de un NMA es mediante tablas en las que se presenten los resultados comparando entre todas las posibles estrategias de tratamiento y mostrando las probabilidades de ser el mejor tratamiento. Un ejemplo lo tenemos en el NMA realizado por la Agencia canadiense de evaluación de medicamentos y tecnologías (CADTH) para evaluar los tratamientos de la esclerosis múltiple remitente recidivante³³.

PRESENTACIÓN Y COMUNICACIÓN DE RESULTADOS

Una búsqueda exhaustiva de la literatura, una cuidadosa valoración de la evidencia con respecto a la plausibilidad de la asunción de transitividad, y una discusión sobre el impacto potencial de los sesgos específicos de los ensayos puede maximizar la transparencia y evitar errores en la interpretación³⁴.

La presentación y comunicación de los hallazgos complejos de una comparación indirecta y un NMA en un formato accesible y de fácil comprensión es muy necesario. Es crítico comunicar los efectos estimados de las parejas de comparaciones conjuntamente con los intervalos de confianza o los intervalos de credibilidad dependiendo del modelo estadístico utilizado (frecuentista o bayesiano).

Es necesario considerar la calidad de la evidencia y si esto influye en los resultados, así la aproximación GRADE ha extendido su interpretación a los NMA como ya hemos señalado antes²⁵.

Las guías y documentos que presentan recomendaciones para el desarrollo y presentación de trabajos de investigación ayudan a que se cumplan una serie de estándares, proporcionando un conjunto de reglas que facilitan la mejor comunicación; para el NMA disponemos de la extensión del PRISMA³⁵ (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*).

Además, la *Cochrane Collaborations' Comparing Multiple Interventions Methods Group* también dispone de una guía sobre métodos estadísticos e interpretación y presentación de resultados (<http://cmim.cochrane.org/comparing-multiple-interventions-cochrane-reviews>). Por otro lado, la CADHT ha publicado recientemente una guía para comunicar comparaciones indirectas³⁶.

Entre las recomendaciones sobre la comunicación de los NMA la ISPOR (International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research) señala: seguir las directrices PRISMA, indicar explícitamente las preguntas de investigación del estudio, proporcionar un gráfico de la red de evidencia e indicar el paquete del software usado en el análisis y proporcionar el código²⁶.

Es evidente que hay que mejorar en la comunicación, así Bafeta et al³⁷ en el estudio realizado para examinar cómo se comunican los resultados del NMA, encontró tras analizar 121 NMA que:

- La red y su geometría no se comunicó en 100 (83%) de los artículos.
- Los tamaños de los efectos derivados de la evidencia directa e indirecta y del NMA no se comunicaron en 48 (40%), 108 (89%) y 43 (36%) de los artículos, respectivamente.
- En 52 comunicaciones de jerarquía de intervenciones, 43 no comunicaron la incertidumbre.
- En global, 119 (98%) comunicaciones de NMA no dieron una descripción de la red o tamaños de los efectos procedentes de la evidencia directa, indirecta y del NMA.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>¿Está justificado realizar una comparación indirecta (CI)? <i>¿Existe una comparación directa? Las comparaciones directas son más fiables (generalmente asociadas a menores sesgos) que las indirectas. Si hay una comparación directa y una indirecta puede ser interesante valorar si llegan a la misma conclusión, es decir si hay consistencia (no hay diferencias) entre los resultados de ambas. Si no hay diferencias aumentará nuestra fiabilidad en el resultado y si hay diferencias debemos cuestionarnos a qué pueden deberse esas diferencias.</i></p> <p><i>Para valorar si se puede hacer una comparación indirecta se debe cumplir:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Están claros el objetivo, la población, los métodos (incluidas asunciones) y los resultados? (si no hay transparencia en todos estos aspectos no se puede o dificulta la evaluación de la CI) - ¿Los estudios comparados son comparables clínicamente? (Características de la población estudiada, condiciones coexistentes, cointervenciones, dosificación, duración del tratamiento y resultados evaluados que influyen o modifican la magnitud del efecto de la intervención) - ¿La medida de resultados es comparable en cuanto a su definición y su presentación? - ¿La medida de resultados es clínicamente relevante? | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ |
| <p>¿El método de CI es apropiado? <i>- Las comparaciones indirectas no ajustadas (que no comparan el efecto relativo, sino que cogen un brazo de un estudio sin considerar el comparador) se consideran no apropiadas.</i> <i>- Métodos de comparaciones indirectas: Bucher; Metaanálisis de redes de tratamiento, metaanálisis con comparaciones múltiples.</i> <i>- ¿Existe una explicación narrativa de todas las comparaciones?</i></p> | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ |
| <p>¿Se realizó una búsqueda adecuada de todos los estudios pertinentes? <i>- ¿Se dirige adecuadamente la pregunta para establecer la CI? (Valorar acrónimo PICO[Patient, Intervention; Comparison; Outcome])</i> <i>- ¿Están incluidos todos los estudios relevantes? ¿El comparador es relevante?</i></p> | <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ |

Figura 7. Lista de comprobación de CI, preguntas de eliminación. Tomada de Ortega A et al²⁹

Los autores concluyeron que son necesarias guías para asistir a los autores para escribir y a los lectores para valorar críticamente las comunicaciones de NMA.

Esperemos que con las últimas guías y listas de comprobación publicadas mejoren estos resultados.

¿TENEMOS CLARO CUANDO UTILIZAR LAS COMPARACIONES INDIRECTAS EN LA EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS?

La evaluación de medicamentos requiere análisis rigurosos que puedan contribuir a tomar decisiones clínicas. Para esta toma de decisiones es necesario disponer de instrumentos de ayuda que faciliten esta actividad. La selección de medicamentos se basa fundamentalmente en la disponibilidad de evidencias que garanticen que una opción es superior a la otra, basándonos principalmente en criterios de eficacia, seguridad y coste-efectividad²⁹.

Los ensayos clínicos aleatorios bien diseñados y las RS/MA con poca heterogeneidad son, según las diferentes escalas, los representantes del nivel más elevado de evidencia. Pero, en muchas ocasiones, carecemos de estas comparaciones directas, o no son concluyentes o insuficientes, o existen varias con resulta-

dos diferentes o son de mala calidad metodológica, o se quiere comparar estos tratamientos con más alternativas. En estas situaciones puede interesar disponer o realizar comparaciones indirectas o NMA.

Está demostrado que cada vez se publican más comparaciones indirectas y NMA de medicamentos por lo que se hace necesario conocer su metodología y saber valorarlas críticamente para poder interpretarlas correctamente. Además, cada vez son más habituales entre las evidencias disponibles para la toma de decisiones en la evaluación de medicamentos. Por ello, diversos organismos e instituciones las han incorporado en sus directrices para la evaluación de medicamentos³⁸⁻⁴¹. Todos coinciden en lo mismo, si existen ensayos comparativos directos son los que deben utilizarse, pero como la información comparativa es crítica en la toma de decisiones, ante la ausencia de estudios comparativos directos se pueden utilizar comparaciones indirectas ajustadas o NMA rigurosos, siempre teniendo en cuenta que inferir conclusiones de las comparaciones indirectas si no disponemos de toda la información produce más incertidumbre. Por todo esto, es adecuado seleccionar el método apropiado para cada situación específica y es esencial que exista una aproximación clara y científicamente justificable para hacer comparaciones indirectas de medicamentos y que los resultados sean válidos y creíbles.

CONCLUSIONES

- Las comparaciones indirectas y los NMA constituyen una herramienta para sintetizar la evidencia científica, pero requieren realizarse siguiendo una estricta metodología y valorando la calidad para evitar conclusiones sesgadas.

- Las comparaciones indirectas y los NMA si son rigurosos y si no existen estudios comparativos directos o son de baja calidad o no son concluyentes pueden ser útiles para la toma de decisiones en la práctica clínica.

- No generan evidencia. La comparación indirecta ajustada respeta la asignación aleatoria pero no es una evidencia aleatorizada, ya que las comparaciones de tratamientos no están asignados aleatoriamente entre estudios.

- Para poder combinar los estudios sin sesgos se requiere que cumplan la asunción de homogeneidad, similitud/transitividad y si existe evidencia directa e indirecta la asunción de consistencia.

- Debe valorarse críticamente la validez interna y externa para tener certeza de que están bien diseñados.

- Un requisito fundamental es que exista transparencia en la comunicación de las comparaciones indirectas y NMA y así evitar errores en la interpretación.

- Las listas de comprobación son un instrumento de ayuda que debemos utilizar para valorar de manera sistemática, crítica y rigurosa las comparaciones indirectas y los NMA

BIBLIOGRAFÍA

- Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre Del Rey EJ, Ventayol Bosch P. Comparaciones indirectas. *Farm Hosp*. 2012 Jul-Aug;36(4):173-5.
- Fraga Fuentes MD, Tenías Burillo JM, Jerez Fernández E, Sánchez Ruíz de Gordo M, López Sánchez P. Dar sentido a evidencias: Interpretando una revisión sistemática sobre medicamentos. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla La Mancha*. 2013. Vol XIV; Nº 2. ISSN: 1576-2408.
- Catalá-López F, Tobías A, Roqué M. Conceptos básicos del metaanálisis en red. *Aten Primaria* 2014; 46(10):573-81.
- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, Santos B. Grupo de Evaluación de Novedades y Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos (GENESIS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Método de Ayuda para la toma de Decisiones y la Realización de Evaluaciones de medicamentos (MADRE). Versión 4.0. Madrid: SEFH (ed.), 2013. ISBN: 978-84-695-7629-8. Disponible en: <http://gruposdetrabaja.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programa madre/index.html> [acceso :09/10/2015].
- Song F. What is indirect comparison? [Internet]. What is...? series. 2009. Disponible en: http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/What_is_ind_comp.pdf [consultada:08/03/2016]
- Salanti G. Indirect and mixed-treatment comparison, network, or multiple-treatments meta-analysis: many names, many benefits, many concerns for the next generation evidence synthesis tool. *Res Syn Meth* 2012;3:80-97.
- Caldwell DM, Ades AE, Higgins JPT. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005;331:897-900.
- Salanti G, Kawoura FK, Ioannidis JP. Exploring the geometry of treatment networks. *Ann Intern Med* 2008;145:544-53.
- Mills EJ, Ghement I, O'Regan C, Thorlund K. Estimating the power of indirect comparisons: a simulation study. *PLoS One*. 2011 Jan 21;6(1):e16237.
- Mills EJ, Thorlund K, Ioannidis JP. Demystifying trial networks and network meta-analysis. *BMJ*. 2013 May 14;346:f2914.
- Mills EJ, Ioannidis JP, Thorlund K, Schünemann HJ, Puhan MA, Guyatt GH. How to use an article reporting a multiple treatment comparison meta-analysis. *JAMA*. 2012 Sep 26;308(12):1246-53.
- Cipriani A, Higgins JP, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013 Jul 16;159(2):130-7.
- Catalá-López F, Hutton B, Moher D. The transitive property across randomized controlled trials: if B is better than A, and C is better than B, will C be better than A? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014 Aug;67(8):597-602.
- Catalá-López F, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y metanálisis en red con comparaciones indirectas. *Med Clin* 2013;140(4):182-7.
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-691.
- Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003;326:472
- Caldwell DM. An overview of conducting systematic reviews with network meta-analysis. *Systematic Reviews* 2014;3:109
- Guía para la elaboración de informes de evaluación de medicamentos. Laila Abdel-Kader Martín, Carmen Beltrán Calvo, María Auxiliadora Castillo Muñoz, Sergio Márquez Peláez, Teresa Molina López, José Antonio Navarro Caballero, Antonio Romero Tabares, Ruth Ubago Pérez, María Dolores Vega Coca. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2013. ISBN: 978-84-15600-22-0. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaeatsa/up/AETSA_2013_7_Guia_informes_Medicamentos.pdf. [acceso:11/10/2015]
- Finding the Evidence: Literature Searching Tools in Support of Systematic Reviews. CADTH Evidence Driven. Disponible en: <https://www.cadth.ca/resources/finding-evidence>. [acceso: 24/09/2015]
- Identifying the evidence: literature searching and evidence submission. Pág 85. In Developing NICE guidelines: the manual. Published: 31 October 2014 last updated: 22 July 2015. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/article/pmg20> [acceso: 24/09/2015]
- European network for Health Technology Assessment. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. July 2015. Disponible en: <http://www.eunetha.eu/outputs/eunetha-methodological-guideline-process-information-retrieval-systematic-reviews-and-health> [acceso: 11/10/2015].
- Mill EJ, Kanters S, Thorlund K, Chaimani A, Veroniki A-A, Ioannidis JPA. The effects of excluding treatments from network meta-analysis: survey. *BMJ* 2013;347:f5.195.
- Dequen P, Sutton AJ, Scott DA, Abrams KR. Searching for indirect evidence and extending the network of studies for network meta-analysis: case study in venous thromboembolic events prevention following elective total knee replacement surgery. *Value Health*. 2014 Jun;17(4):416-23.
- Hawkins N, Scott DA, Woods B. How far do you go? Efficient searching for indirect evidence. *Med Decis Making*. 2009 May-Jun;29(3):273-81.
- Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, et al; GRADE Working Group. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ*. 2014 Sep 24;349:g5630.
- Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies:report of the ISPOR task force on indirect treatment comparisons good research practices-Part 2. *Value Health*. 2011;14:429-37.
- Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. 2002;21(16):2313-24.
- Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):417-28.
- Ortega A, Fraga MD, Alegre-del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, et al. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract*. 2014 Oct;68(10):1181-9.
- Ades AE, Caldwell DM, Reken S, Welton NJ, Sutton J, Dias S. NICE DSU Technical Support Document 7: Evidence synthesis of treatment efficacy in decision making: A reviewer check-list. 2012. Disponible en: <http://www.nicedsu.org.uk/TSD7%20reviewer%20checklist.final.08.05.12.pdf> [consultada:08/03/2016]
- Jansen JP, Trikalinos T, Cappelleri JC, Daw J, Andes S et al. Indirect Treatment comparison/network meta-analysis study questionnaire to assess relevance and credibility to inform health care decision making: An ISPOR-AMPC-NPC good practice task force report. *Value Health* 2014;17:157-173.
- Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K and for The Ad Hoc Network Meta-analysis Methods Meeting Working Group. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. *BMC Medicine* 2011;9:79
- Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis October 2013. Updated march 2014. Disponible en: https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0004_RRMS_Science_Report_e.pdf [acceso:11/10/2015]
- Donegan S, Williamson P, Gamble C, Tudur-Smith C. Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. *PLoS One* 2015;5:e11054.
- Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, Chaimani A, Schmid CH, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Intern Med*. 2015 Jun 2;162(11):777-84.
- Guidance document on reporting indirect comparisons. Ottawa: CADTH;2015. Disponible en: <https://www.cadth.ca/guidance-document-on-reporting-indirect-comparisons>. [consultada:08/03/2016].
- Bafeta A, Trinquart L, Seror R, Ravaut P. Reporting of results from network meta-analyses: methodological systematic review. *BMJ*. 2014 Mar 11;348:g1741.
- Dias, S., Welton, N.J., Sutton, A.J., Ades, A.E. NICE DSU Technical Support Document 1: Introduction to evidence synthesis for decision making. 2011; last updated April 2012;disponible en : <http://www.nicedsu.org.uk> [acceso:11/10/2015]
- EUnetHTA-European network for Health Technology Assessment JAI WP5 methodology guidelines. Comparators and comparisons: Direct and indirect comparisons. Disponible en : <http://www.eunetha.eu/outputs/methodological-guideline-rea-pharmaceuticals-direct-and-indirect-comparison> [acceso:11/10/2015]
- Health information and Quality Authority Guidelines for Evaluating the Clinical Effectiveness of Health Technologies in Ireland. Dublin: Health Information and Quality Authority; 2014. Disponible en: <https://www.hiqa.ie/publications/guidelines-evaluating-clinical-effectiveness-health-technologies-ireland-0> [consultada:08/03/2016].
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). General Methods. Version 4.2. of 22 april 2015. Available from: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_General_Methods_Version_2014-2.pdf. [acceso:11/10/2015].

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia. SESCAM

Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071. Teléfono:925/27.41.00. FAX:925/27.41.44. E-mail:burm@secam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012