



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

La relevancia de poder comparar: metodologías que ayudan a tomar las mejores decisiones

The importance of being able to compare: methodologies that result in the best decisions

Ana Clopés-Estela¹, Ana Ortega-Eslava²¹Institut Català d'Oncologia, Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España. ²Clinica Universitaria Navarra, Pamplona (Navarra), España.

Autor para correspondencia

Ana Clopés Estela
Institut Català d'Oncologia
Avenida de la Gran Via de l'Hospitalet 199-203
08908 Hospitalet de Llobregat (Barcelona),
España.

Correo electrónico:
aclopes@iconcologia.net

Recibido el 19 de febrero de 2021;
aceptado el 22 de febrero de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11668

Cómo citar este trabajo

- Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A. La relevancia de poder comparar: metodologías que ayudan a tomar las mejores decisiones.
- Farm Hosp. 2021;45(2):53-4.

En este número de la revista se publica un interesante artículo de Martínez-Sesmero *et al.*¹ en el que analizan el empleo de una metodología de comparación indirecta, la comparación indirecta ajustada con emparejamiento, por parte de varias agencias en la evaluación de medicamentos en indicaciones oncohematológicas. Esta publicación nos induce a reflexionar sobre la situación actual que existe en oncohematología con la aparición creciente en el mercado de medicamentos dirigidos a una indicación y grupo de población similares, y cómo esta situación impacta en el requerimiento de una metodología robusta para evaluar y posicionar, así como la oportunidad que se genera a nivel asistencial y de gestión.

En los últimos años, debido a las necesidades no cubiertas en muchas patologías oncológicas y al mejor conocimiento de las bases moleculares del cáncer y el papel del sistema inmunológico ante los tumores, la aprobación de nuevos fármacos en oncohematología por parte de las agencias reguladoras se ha incrementado y lo seguirá haciendo en los próximos años², así como su repercusión en el impacto presupuestario³. Estos nuevos fármacos pueden ser una oportunidad cuando suponen un beneficio clínico real y aportan valor en grupos de población que no tienen opciones terapéuticas adecuadas. Y para poder diferenciar si esta aportación es importante o marginal es necesario disponer de metodología de evaluación y posicionamiento terapéutico potentes⁴.

En este escenario, sucede que es ahora común que se aprueben a la vez, o con poco margen de tiempo, fármacos para un nicho terapéutico muy similar. Hay ejemplos en el cáncer de pulmón con la inmunoterapia, en cáncer de mama con fármacos inhibidores de ciclinas, o en el cáncer de próstata con fármacos inhibidores de los receptores de andrógenos, entre otras situaciones actuales. Este hecho se puede ver como una pérdida de esfuerzos en investigación, que en vez de aportar nuevas propuestas generan más de lo mismo. O, por el contrario, se puede ver como una oportunidad de generar competencia en un entorno de exclusividades y fármacos de alto impacto económico y presupuestario.

El patrón de oro para comparar eficacia y seguridad entre intervenciones en salud es el ensayo clínico aleatorizado. Pero la publicación de ensayos clínicos aleatorizados que comparen directamente estos medicamentos es extremadamente raro y en la gran mayoría de casos no se realizarán a medio ni a largo plazo. Y en ausencia de comparaciones directas (*head-to-head*) se requiere una metodología, que, si bien no podrá sustituir a los ensayos aleatorizados, ayude a evaluar los bene-

ficios y riesgos de manera comparada entre las diferentes alternativas terapéuticas. Entre estas metodologías se encuentran las comparaciones indirectas (CI) que se puede realizar comparando los efectos relativos de los tratamientos frente a un comparador común, o combinando una variedad de comparaciones, de una o varias cadenas, que unen los tratamientos de interés, conocidas como comparaciones mixtas de tratamientos o metaanálisis en red⁵.

Como indican Ter Veer *et al.*, en la década pasada el número de CI en el ámbito de los fármacos oncohematológicos se incrementó rápidamente⁶. También en ese artículo realizan un análisis interesante de los supuestos asumidos y riesgos del uso de esta metodología, en concreto en el ámbito de la oncohematología. Pero la conclusión que compartimos con los autores es que el nivel de evidencia de una comparación indirecta ajustada se considera como la de un estudio observacional y se debe interpretar con precaución, aunque siempre será mejor a la comparación indirecta *naïve* o no ajustada.

Pero más interesante que la cantidad de artículos publicados sobre CI es el análisis de su utilización, tanto por agencias reguladoras, como la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)⁷, como por agencias de evaluación de tecnologías⁸. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Inglaterra y Gales, el Scottish Medicines Consortium (SMC) de Escocia, la Haute Autorité de Santé francesa y el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) alemán han utilizado la metodología de CI cuando no existe comparación directa, pero los requerimientos y el uso realizado es de difícil comparación entre estas agencias⁸. Mientras en todas estas agencias el requerimiento de presentar CI ajustadas es similar, IQWiG es más reacia a aceptar otros nuevos métodos como el metaanálisis en red que sí aceptan,



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

por ejemplo, HAS o NICE. Este hecho hace indicar que parece lógico y necesario que existiera un consenso y unas guías aceptadas por todas las agencias, como mínimo a nivel europeo. Si se diese esta condición de consenso, se mejoraría la transparencia y la comparabilidad en el uso de esta metodología y, lo que es más importante, en cómo se utiliza en la toma de decisiones.

También a nivel europeo y en el ámbito oncológico, la escala de magnitud del beneficio clínico de la Sociedad Europea de Oncología Médica (MCBS-ESMO) es una ayuda interesante en el análisis de los fármacos oncológicos⁹. Pero, en su contra, en situaciones como las que estamos hablando, fármacos que compiten en el mismo nicho terapéutico, pero sin comparación directa entre ellos, la aportación de la MCBS-ESMO se vuelve relativa. Esta escala sólo analiza los ensayos publicados en base a la variable principal del estudio, sin entrar en su validez interna o externa. Y a nivel de aplicabilidad no analiza si el comparador es el adecuado o existe una opción terapéutica con la que no se ha comparado, y en consecuencia no supone una solución para la toma de decisiones en esta situación concreta.

A nivel de los avances metodológicos de los informes de posicionamiento terapéutico (IPT), en su última adaptación del "Procedimiento Normalizado de Trabajo de evaluación clínica, evaluación económica y posicionamiento terapéutico"¹⁰ se indica que se añadirán metaanálisis, metaanálisis en red o CI, cuando las comparaciones directas proporcionadas en el dossier de registro puedan no considerarse las adecuadas. Pero se indica que deben incorporarse sólo cuando se cumplen unos requisitos: variable relevante, basarse en ensayos de buena calidad y similares, y cumplir las asunciones básicas de las CI ajustadas (homogeneidad, transitividad y consistencia).

En la metodología que tiene definida el grupo de trabajo de evaluación de medicamentos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos) en el programa MADRE¹¹, para la ayuda a la redacción de informes de evaluación, se incluye un apartado específico. Dicho apartado incluye tanto la realización de la CI de elaboración propia como la revisión de las CI publicadas, incluyendo una ayuda a la interpretación de los resultados de la CI a través de una lista de comprobación de validez interna y aplicabilidad.

Para disminuir el sesgo que puede existir cuando se pretende realizar una CI y no existe similitud clínica global entre los pacientes incluidos en los estudios, y si se dispone de datos individuales de los pacientes, o al menos de alguno de los estudios, existen algunas metodologías que se pueden aplicar, como las CI ajustadas con emparejamiento, utilizando el índice de propensión, cuyo uso ha sido evaluado en el trabajo de Martínez Sesmero *et al.*¹. Sin embargo, para que una CI utilizando este método sea válida, y ayude realmente en la toma de decisiones, se deben cumplir, además de todo el resto de los criterios de una comparación indirecta, y mencionados en la lista de comprobación desarrollada por el grupo GENESIS¹², otra serie de criterios y aceptar ciertos supuestos¹³. Y a la hora de interpretar los resultados ser conscientes de que se ha alterado el análisis planificado del ensayo, y valorar las consecuencias de ello.

Compartimos la convicción de que estas herramientas, bien utilizadas y con transparencia y evaluación crítica, ayudan a tomar las mejores decisiones con la información disponible, así como a estimar la incertidumbre en torno a estas decisiones, pero no deben ser usadas para eludir la realización de métodos más apropiados cuando son posibles. Aspectos claves como la selección del comparador, la transparencia, evitar los sesgos, etc., deben ser siempre claves en la toma de decisiones.

De acuerdo con todas estas experiencias y análisis, podemos indicar que ante fármacos que compiten para poblaciones similares y en un nicho terapéutico muy parecido disponemos de diferentes herramientas metodológicas que debemos conocer y saber cuándo utilizar, incluyendo su validez y aplicabilidad. Pero no nos debemos quedar en la herramienta metodológica. Como se indicaba en el editorial publicado recientemente en esta revista¹⁴, la contribución que el farmacéutico de hospital hace acerca de la toma de decisiones sobre terapéutica en cooperación con el equipo clínico es de elevado valor. Y es precisamente en estas situaciones de dificultad en la evaluación de la efectividad comparada entre fármacos en oncohematología cuando la aportación puede y debe ser una oportunidad. Porque la barrera de no disponer de evaluación de efectividad comparada impide aplicar herramientas de gestión. Y consecuentemente poder saltar esta barrera, siempre que sea con seguridad, nos ha de permitir ser más eficientes en un grupo de medicamentos de alto impacto y en un grupo de patologías donde seguimos necesitando mejores soluciones para conseguir mejores resultados en los pacientes, centro de nuestra actividad.

Bibliografía

- Martínez-Sesmero JM, De Castro-Carpeño J, López-de las Heras A, Fernández-Nistal A, Parrondo-García FJ. Metodología de la comparación indirecta ajustada con emparejamiento en la evaluación de fármacos hematológicos. *Farm Hosp.* 2021;45(2):55-60.
- Hilal T, González-Velez M, Prasad V. Limitations in Clinical Trials Leading to Anticancer Drug Approvals by the US Food and Drug Administration. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1108-15.
- DeMartino PC, Miljković MD, Prasad V. Potential Cost Implications for All US Food and Drug Administration Oncology Drug Approvals in 2018. *JAMA Intern Med.* 2021;181:1627.
- Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol.* 2017;28:1111-6.
- Hawkins N, Scott DA, Woods BS, Thatcher N. No study left behind: a network meta-analysis in non-small-cell lung cancer demonstrating the importance of considering all relevant data. *Value Health.* 2009;12:996-1003.
- Ter Veer E, van Oijen MGH, van Laarhoven HWM. The Use of (Network) Meta-Analysis in Clinical Oncology. *Front Oncol.* 2019;9:822.
- Ollendorf DA, Kim E, Bridger N, Naci H The Supercar Stays in the Garage: Factors Preventing Indirect Comparisons of Novel Medicines Targeting the Same Condition. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26:333-4.
- Lebioda A, Gasche D, Dippel FW, Theobald K, Plantör S. Relevance of indirect comparisons in the German early benefit assessment and in comparison to HTA processes in England, France and Scotland. *Health Econ Rev.* 2014;4:31.
- ESMO. Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). [Internet] [consultado 02/2021]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>
- Ministerio de Sanidad. Comisión Permanente de Farmacia. Procedimiento Normalizado de Trabajo de evaluación clínica, evaluación económica y posicionamiento terapéutico para la redacción de informes de posicionamiento terapéutico de medicamentos en el sistema nacional de salud. [Internet] [consultado 02/2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/IPT/docs/20200708.PNT_elaboracion_IPT_CPF8Julio.pdf
- Marín R, Puigventós F, Fraga MD, Ortega A, López-Briz E, Arocas V, *et al.* 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). [Internet] Versión 4.0. Madrid: SEFH; 2013 [consultado 02/2021]. Disponible en: <http://grupodetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/basesmetodologicas/programamadre/index.html>
- Ortega A, Fraga MD, Alegre-Del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, *et al.* A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract.* 2014;68:1181-9.
- Philippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE [Internet]. NICE; 2016 [consultado 02/2021]. Disponible en: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2018/08/Population-adjustment-TSD-FINAL-refrerun.pdf>. Acceso 15/02/2021
- López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-Del Rey EJ. Drug evaluation is also a clinical activity. *Farm Hosp.* 2020;45:45-7.