



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Metodología de la comparación indirecta ajustada con emparejamiento en la evaluación de fármacos hematooncológicos

Matching-Adjusted Indirect Comparisons in the assessment of hemato-oncological drugs

José Manuel Martínez-Sesmero¹, Javier De Castro-Carpeño²,
Araceli López-de las Heras³, Alonso Fernández-Nistal³,
Francisco Javier Parrondo-García⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España. ²Servicio de Oncología Médica, HM San Chinarro, Madrid, España. ³Takeda Farmacéutica España, Madrid, España. ⁴ParrondoHealth, Coslada (Madrid), España.

Autor para correspondencia

Francisco Javier Parrondo García
C/ La Fuente nº 21 Bajo D
28823 Coslada (Madrid), España.

Correo electrónico:
javier.jparrondohealth@gmail.com

Recibido el 13 de marzo de 2020;
aceptado el 16 de junio de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11443

Cómo citar este trabajo

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 hematooncológicos. *Farm Hosp.* 2021;45(2):55-60.

Resumen

Objetivo: La comparación indirecta ajustada con emparejamiento es una metodología desarrollada para la evaluación de nuevos tratamientos frente a sus alternativas cuando no se dispone de comparación directa mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado. Estas comparaciones son de especial interés en el área de la hematooncología, en la que la incertidumbre en la toma de decisiones sobre la inclusión de nuevos fármacos se ve frecuentemente acentuada tanto por la gravedad de la enfermedad como por el elevado coste del tratamiento. El objetivo de este artículo es describir cómo la metodología de comparación indirecta ajustada con emparejamiento ha sido empleada hasta la fecha en la evaluación de fármacos hematooncológicos por parte de agencias internacionales.

Método: Para la obtención de los datos del análisis se ha realizado una búsqueda exhaustiva en las páginas web de las agencias nacionales europeas entre enero de 2015 y octubre de 2019 que mostraron información pública del proceso evaluativo. Se revisaron las evaluaciones de estas agencias para obtener un listado de fármacos oncohematológicos para los que constara la presentación de documentación de una comparación indirecta ajustada con

Abstract

Objective: Matching-Adjusted Indirect Comparison is a methodology that has been developed to assess new treatments vs alternatives when a direct comparison is not available through a randomized controlled trial. These comparisons are of particular interest in the areas of oncology and hematology where uncertainty in decision-making on the inclusion of new drugs is frequently accentuated by both the severity of the disease and the high cost of treatment. The objective of this study was to describe how Matching-Adjusted Indirect Comparison methodology has been used to date in the assessment of hematological cancer drugs by international agencies.

Method: Between January 2015 and October 2019, an exhaustive search was conducted of the websites of European National Agencies that provided public information on the assessment process. The assessments provided by these agencies were reviewed to obtain a list of hematological cancer drugs for which the presentation of a Matched-Adjusted Indirect Comparison was recorded. For this list of drugs, the

PALABRAS CLAVE

Evaluación de tecnologías sanitarias; Metodología de la evaluación; Comparación indirecta ajustada con emparejamiento.

KEYWORDS

Health technology assessment; Evaluation methodology; Matching adjusted indirect comparison.



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.

emparejamiento. Para este listado de fármacos se analizó para cada agencia seleccionada el papel que dicha comparación tuvo en la evaluación.

Resultados: Se han encontrado 13 tratamientos para patologías hematológicas en las que el laboratorio había presentado comparaciones con metodología de comparación indirecta ajustada con emparejamiento en su documentación, principalmente a partir del primer semestre de 2018. La aceptación de la metodología diverge entre agencias, pasando de un 50% en el caso del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica británico, a un 40% en el Alto Comisionado de Salud francés, a no haberse tenido en cuenta en ninguno de los tres casos evaluados por el Instituto para la Calidad y Eficiencia en los cuidados de salud alemán. La principal causa de no aceptación fue la existencia de problemas relacionados con el emparejamiento.

Conclusiones: La metodología de comparación indirecta ajustada con emparejamiento es una herramienta de comparación indirecta que está siendo considerada por las agencias analizadas en el proceso de toma de decisiones de evaluación de nuevos medicamentos.

Introducción

Si bien los ensayos clínicos aleatorizados y controlados están considerados como la fuente más válida de evidencia para evaluar la eficacia relativa entre dos alternativas de tratamiento, la ayuda que estos ensayos ofrecen en el proceso de toma de decisiones de los decisores sanitarios es limitada. Esto es debido a las carencias informativas que se producen porque en la mayoría de las ocasiones no existen ensayos clínicos que estudien frente a frente (*head to head*) a todos los posibles tratamientos de una determinada indicación. Y a la incertidumbre producida por ofrecer datos de eficacia y no de efectividad, pues no se puede determinar si lo detectado en condiciones ideales y controladas llega a reproducirse durante la práctica clínica real¹⁻³.

La incertidumbre sobre la toma de decisiones se pone especialmente de manifiesto cuando se trata de fármacos para el tratamiento de enfermedades graves y de elevado coste, como es el caso de la oncología y la hematología. Y está particularmente acentuada cuando se trata de indicaciones terapéuticas con tratamientos nuevos. Sobre estos a menudo deben tomarse decisiones de inclusión en los formularios sin que los mismos se hayan comparado al tratamiento estándar o a las alternativas de tratamiento clínicamente más relevantes.

Para ayudar a la toma de decisiones sobre la inclusión de nuevos fármacos se llevan a cabo estudios de efectividad comparada por medio de ensayos pragmáticos o basados en registros y datos de vida real⁴. Estos estudios se realizan una vez el nuevo tratamiento está disponible, lo cual supone un desfase entre el momento en que se dispone de la evidencia y la toma de decisiones que debería apoyarse en ella.

En este contexto, y para superar estas limitaciones, se han desarrollado las comparaciones indirectas. Éstas evalúan la eficacia relativa de dos alternativas de tratamiento cuando no existen ensayos clínicos comparativos de ambas alternativas, a partir de los datos procedentes de distintos estudios¹⁻⁵.

Denominamos comparaciones indirectas *naïve* (no ajustadas) a aquellas en las que la evaluación se realiza comparando directamente los brazos de cada alternativa en estudios separados como si se tratara de brazos de un mismo estudio sin tener en consideración para su realización los brazos de control con los que se comparan ambas alternativas.

Frente a estas, las comparaciones indirectas ajustadas son aquellas en las que, a partir de dos estudios que valoran por separado las eficacias de dos tratamientos de interés frente a un comparador común, se puede comparar de manera indirecta la eficacia de éstos⁶.

Las comparaciones indirectas asumen que existe similitud clínica y metodológica entre los estudios evaluados. Es decir, que las características basales de los pacientes, los seguimientos y la medición de resultados han sido similares en los estudios sobre los que se realiza la comparación. En ocasiones, la elección de diferentes medidas del efecto relativo (riesgo relativo, *odds ratio*, diferencia de riesgos) puede sesgar los resultados y llevar a conclusiones equivocadas sobre la efectividad comparada. Estas limitaciones pueden evitarse cuando están disponibles los datos individuales de los pacientes (DIP) de los ensayos clínicos sobre los que se realiza la comparación. En estos casos, utilizando métodos de

regresión o métodos de emparejamiento mediante índices de propensión (*propensity score*) permiten realizar la comparación, mitigándose los sesgos derivados de las diferencias entre las poblaciones de ensayos^{6,7}.

Una limitación habitual de los enfoques en que se utilizan DIP es la disponibilidad de estos para todos los tratamientos comparados y en todos los ensayos de interés. Es frecuente que, debido a cuestiones de privacidad de datos o a cuestiones de ámbito comercial, el investigador disponga de los DIP de un tratamiento y que para el resto de los tratamientos sólo se disponga de los datos agregados obtenidos de la literatura científica. Para estos casos se han desarrollado en los últimos años las comparaciones indirectas ajustadas con emparejamiento (*matching-adjusted indirect comparisons*, MAIC)^{8,9}. El uso de este método va a permitir el ajuste de las diferencias de características basales de los ensayos cuando sea necesario. Asimismo, nos permite reducir la sensibilidad a las distintas medidas de efecto y, adicionalmente, hace posible resolver las diferencias en la definición de variables de resultado de los estudios y la comparación de las diferentes dosis con relevancia clínica empleadas en los ensayos clínicos.

Conclusiones: Matching- Adjusted Indirect Comparison methodology is a tool that is being utilized in the decision-making process for assessing new hematological cancer treatments.

regresión o métodos de emparejamiento mediante índices de propensión (*propensity score*) permiten realizar la comparación, mitigándose los sesgos derivados de las diferencias entre las poblaciones de ensayos^{6,7}.

Una limitación habitual de los enfoques en que se utilizan DIP es la disponibilidad de estos para todos los tratamientos comparados y en todos los ensayos de interés. Es frecuente que, debido a cuestiones de privacidad de datos o a cuestiones de ámbito comercial, el investigador disponga de los DIP de un tratamiento y que para el resto de los tratamientos sólo se disponga de los datos agregados obtenidos de la literatura científica. Para estos casos se han desarrollado en los últimos años las comparaciones indirectas ajustadas con emparejamiento (*matching-adjusted indirect comparisons*, MAIC)^{8,9}. El uso de este método va a permitir el ajuste de las diferencias de características basales de los ensayos cuando sea necesario. Asimismo, nos permite reducir la sensibilidad a las distintas medidas de efecto y, adicionalmente, hace posible resolver las diferencias en la definición de variables de resultado de los estudios y la comparación de las diferentes dosis con relevancia clínica empleadas en los ensayos clínicos.

El objetivo de este artículo es describir cómo ha sido el empleo de la metodología MAIC en la evaluación de fármacos hematológicos por parte de algunas agencias internacionales.

Métodos

Evaluación de la evidencia MAIC por agencias internacionales

Para la selección de las agencias se incluyeron aquellas agencias nacionales que en sus páginas web dispusieran de información pública relativa al proceso de evaluación de fármacos que permitiera la obtención de los datos necesarios para el análisis. Para ello se realizó una búsqueda en las webs de las agencias europeas entre enero de 2015 y octubre de 2019.

Una vez seleccionadas las agencias, entre los fármacos evaluados se seleccionaron los tratamientos hematológicos para los que constara que el laboratorio hubiera presentado información sobre una comparación MAIC dentro del dossier de documentación.

De cada uno de los fármacos seleccionados, y para cada una de las tres agencias, se recogió la información relativa a si el fármaco había sido evaluado por la agencia. En caso afirmativo, se registró la fecha de la evaluación, si en esta el laboratorio había presentado información del MAIC, si esta había sido analizada por la agencia y, finalmente, si la comparación indirecta se había tenido en cuenta para la evaluación o había sido descartada.

Descripción de la metodología MAIC

Esta metodología se basa en utilizar los DIP disponibles de un ensayo clínico y ponderar a los mismos de forma que la media de sus características basales y sus desviaciones estándar sean coincidentes con los datos agregados de las reportadas en la literatura para el tratamiento alternativo de interés. De esta forma, los resultados de ambos tratamientos podrán compararse entre poblaciones equilibradas. El emparejamiento se logra al

volver a ponderar a los pacientes de los ensayos de los que disponemos DIP con sus probabilidades de haber formado parte de los ensayos de los que sólo disponemos de los datos agregados^{8,9}.

Diremos que estas comparaciones están ancladas si se utiliza placebo o un tratamiento comparador común frente a las alternativas evaluadas. Serán no ancladas si comparan directamente dos brazos de tratamiento.

Para que esta metodología sea válida en primer lugar se deben identificar los estudios a incluir en la comparación indirecta, para lo cual deberá realizarse una revisión sistemática de la literatura. El siguiente paso será determinar qué características basales se van a ponderar. Y, por último, se utilizarán estos promedios balanceados para realizar su comparación frente a los datos agregados de los estudios de las alternativas.

En relación con la selección de la muestra, no deben presentarse diferencias de protocolo que puedan afectar a los resultados y que no puedan equilibrarse con el emparejamiento. El ensayo del que se disponen los DIP deberá seguir unos criterios de inclusión/exclusión similares o más inclusivos que los estudios agregados de comparación. Además, debe existir consistencia entre el tipo de resultados reportados y la forma en que éstos han sido obtenidos en los distintos estudios¹⁰.

Con respecto al emparejamiento de características basales, éste podrá hacerse si los datos de cada característica basal recogidos en el estudio agregado están disponibles en el estudio del que se poseen los DIP.

Así, cada ensayo va a caracterizarse con vectores de cuatro componentes $[X, T, Y, Z]$ donde X es a su vez otro vector que describe las características basales (por ejemplo, edad, sexo, etnia, tratamientos previos, etc.), T es el tratamiento recibido ($T = 0$ tratamiento con DIP y $T = 1$ tratamiento con datos agregados); Y es el resultado de interés, que puede ser binario (por ejemplo, respuesta al tratamiento: $0 = \text{no}$ y $1 = \text{sí}$) o continuo (supervivencia libre de progresión, supervivencia global, etc.), y Z indica si corresponde al brazo de placebo $Z = 0$ o al de tratamiento $Z = 1$ ¹⁰.

El estudio con DIP tendrá un vector (x_i, t_i, y_i, z_i) para cada paciente individual. Mientras que los vectores correspondientes a los pacientes del estudio de datos agregados serán $(\bar{x}, \bar{t}, \bar{y}, \bar{z})$ ya que todos sus pacientes estarán descritos por la media de sus características basales (\bar{x}) y resultados medios (\bar{y}) .

Las diferencias de efecto del tratamiento $T = 0$ frente al $T = 1$ pueden estimarse a partir de un peso w_i , que se obtiene como la *odds* de la probabilidad de que el paciente del ensayo DIP hubiera participado en el estudio agregado entre la probabilidad de que hubiera participado en el estudio DIP. La utilización de estos pesos estimados (w_i) se hace para garantizar que las características basales medias estén equilibradas entre ambos ensayos.

De forma que para calcular las diferencias entre tratamientos utilizamos la siguiente fórmula:

$$\theta = \frac{\sum_{i:t_i=0, z_i=1} y_i(1-t_i)w_i}{\sum_{i:t_i=0, z_i=1} (1-t_i)w_i} - \frac{\sum_{i:t_i=0, z_i=0} y_i(1-t_i)w_i}{\sum_{i:t_i=0, z_i=0} (1-t_i)w_i} - (\bar{y}^{(1)} - \bar{y}^{(0)})$$

Donde el primer término mide el efecto en los pacientes del estudio DIP que reciben tratamiento. El segundo término se corresponde con el efecto obtenido en los pacientes de este estudio que reciben placebo. Y el tercer término muestra la diferencia entre los efectos medios de los brazos de tratamiento y placebo del estudio de datos agregados.

Este estimador funciona si el vector de características basales contiene todos los factores de confusión. En este sentido, la inclusión de los brazos placebo ayuda permitiendo cierta evaluación de factores de confusión ausentes¹⁰.

Entre las principales limitaciones de la metodología MAIC están el no poder ajustar las diferencias entre los ensayos relacionadas con los tratamientos (como la dosificación del tratamiento, su administración, los fármacos utilizados como comedificaciones) y la imposibilidad de garantizar que todas las variables pronósticas y modificadoras del efecto sean conocidas o estén disponibles. Así, el ajuste de la población en una comparación indirecta no anclada requerirá que los resultados absolutos se puedan predecir de manera confiable, de forma que el grado de sesgo debido al desequilibrio en las covariables no explicadas sea aceptable. Cualquier estimación o conclusión de las comparaciones sin anclar puede ser fuertemente cuestionada, pues la magnitud del sesgo en estas estimaciones se desconoce, siendo probable que sea sustancial e incluso podría exceder la magnitud de los efectos estimados para el tratamiento.

Resultados

Evaluación de la evidencia MAIC por agencias internacionales

Se realizó una revisión de las webs de las agencias de evaluación y se seleccionaron para el análisis conforme al cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión a las siguientes: Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE) británico, Alto Comisionado de Salud (HAS) francés y el Instituto para la Calidad y Eficiencia en los cuidados de salud (IQWiG) alemán.

En la consulta a las webs de las tres agencias se obtuvieron un total de 13 tratamientos para patologías hematológicas en las que el laboratorio había presentado comparaciones con metodología MAIC en su documentación. Estos tratamientos, junto a la agencia en la que se presentó la documentación y la fecha de la evaluación, se muestran en la tabla 1.

En el caso del HAS francés sólo cinco de los tratamientos presentaron un MAIC en su documentación, finalmente fueron considerados dos de

Tabla 1. Tratamientos evaluados con documentación MAIC

Tratamiento	Indicación	HAS	IQWiG	NICE
Avelumab	Carcinoma de células de Merkel metastásico	19/9/18*	19/12/17	11/4/18
Bosutinib	Leucemia mielogénica crónica	10/7/19*	22/7/13	24/8/16
Brigatinib	CPNM ALK+	-	11/4/19*	20/3/19*
Carfilzomib	Mieloma múltiple	21/2/18	27/10/16	19/7/17*
Cemiplimab	Cáncer de piel de células escamosas	-	-	7/8/19*
Ceritinib	CPNM ALK+	13/12/17	29/9/15	24/1/18*
Daratumumab	Mieloma múltiple en recaída y refractario	17/4/19	13/11/17	14/3/18*
Ibrutinib	Leucemia linfocítica crónica	8/2/17	28/4/16*	25/1/17*
Inotuzumab	Leucemia linfoblástica aguda refractaria	7/2/18*	11/10/17	19/9/18
Lutecio (¹⁷⁷ Lu) oxodotreótido	Tumores neuroendocrinos metastásicos	-	-	29/8/18*
Pembrolizumab	Carcinoma urotelial	-	27/3/19*	25/4/18
Tisagenlecleucel	Leucemia linfoblástica aguda	12/12/18*	13/12/18	-
Venetoclax/Rituximab	Leucemia linfocítica crónica	4/9/19*	27/2/19	27/2/19*

*Evaluaciones en las que el laboratorio presentó una comparación MAIC en la documentación.

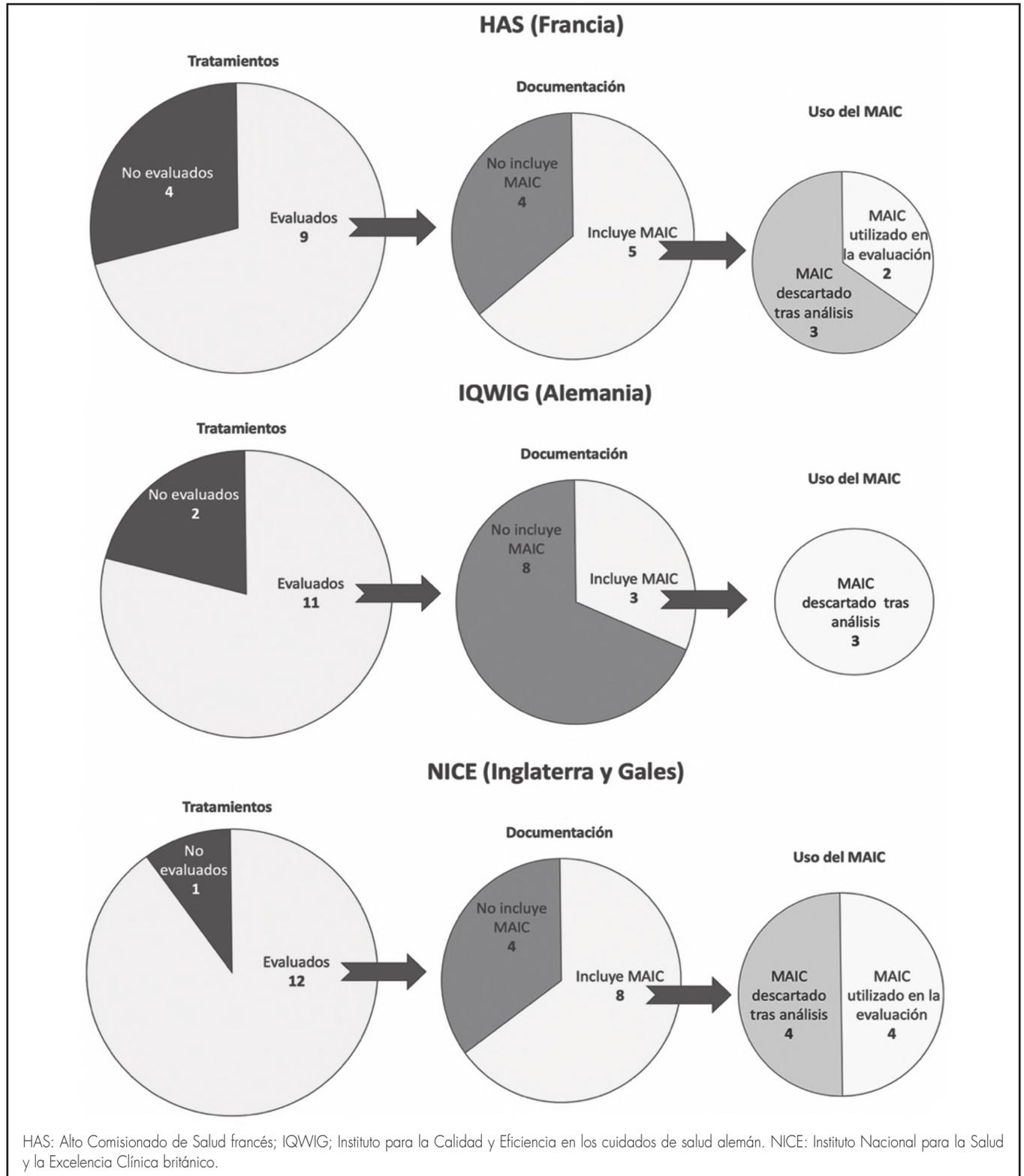
CPNM ALK+: Cáncer de pulmón no microcítico; HAS: Alto Comisionado de Salud francés; IQWiG; Instituto para la Calidad y Eficiencia en los cuidados de salud alemán. NICE: Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica británico.

estos para la evaluación final. Con respecto al IQWIG, sólo tres tratamientos presentaron un MAIC y ninguno de ellos fue tenido en cuenta. Por último, fue en el NICE donde más dossiers se presentaron comparaciones MAIC en la documentación (en 8 casos), siendo esta utilizada para la evaluación en la mitad de ellos. De estos, el 50% de los evaluados por el

NICE y el 40% de los del HAS fueron considerados para la toma de decisión sobre su inclusión y posicionamiento. Mientras que ninguna de las tres comparaciones presentadas al IQWIG se tuvieron en cuenta.

En la figura 1 se muestran respectivamente las evaluaciones realizadas para estos tratamientos por parte de las agencias HAS, IQWIG y NICE.

Figura 1. Evaluaciones realizadas a los 13 tratamientos seleccionados.



Con relación al anclaje de las comparaciones, todas las MAIC aportadas como documentación a los procesos de evaluación fueron realizadas sin anclaje excepto la de bosutinib para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y la de inotuzumab en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda refractaria, ambas presentadas al HAS. Si bien esta segunda fue tenida en cuenta en la evaluación, no lo fue en el caso de bosutinib, en el que se consideró que el comparador no era apropiado.

De las 16 evaluaciones con MAIC en la documentación que se analizaron, sólo tres fármacos fueron evaluados por más de una agencia. De estos, brigatinib e ibrutinib fueron evaluados por NICE e IQWiG, mientras que venetoclax fue evaluado por NICE y HAS. Las diez restantes evaluaciones, incluyendo comparaciones MAIC, fueron realizadas por una única agencia, siendo los fármacos avelumab, bosutinib, inotuzumab y tisa-genlecleucel evaluados por el HAS; el pembrolizumab por el IQWiG; y carfilzomib, cemiplimab, ceritinib, daratumab y lutecio (^{177}Lu) oxodotroéitido por el NICE.

De estas, no fueron consideradas para la evaluación las de avelumab (HAS), carfilzomib (NICE) y daratumab (NICE) por problemas relacionados con las características seleccionadas para ajustar el *matching*. En el caso de pembrolizumab (IQWiG), no se consideró el uso del MAIC en la evaluación por no tener suficiente potencia estadística para excluir que las diferencias observadas fueran causadas por sesgos. Mientras que en los casos de bosutinib (HAS) y cemiplimab (NICE) los MAIC no fueron considerados por haber utilizado un comparador que se consideró inadecuado para la evaluación por no estar incluida en el país la indicación del comparador en el momento de la evaluación.

De los tratamientos evaluados en más de una agencia, la decisión sobre la no utilización del MAIC en la evaluación fue coincidente en las evaluaciones de ibrutinib por NICE e IQWiG, en ambos casos debido a que el laboratorio no presentó los datos correspondientes a la comparación realizada.

En los casos de brigatinib (NICE e IQWiG) y venetoclax (NICE y HAS) las comparaciones indirectas fueron tenidas en cuenta por las evaluaciones de NICE, pero no por la otra agencia. La evaluación del IQWiG sobre brigatinib no consideró el MAIC por una disminución de la dosis del comparador (ceritinib) en el momento de la evaluación en Alemania. Mientras que la evaluación de venetoclax por el HAS mostró dudas sobre la selección de las características utilizadas para el *matching*.

Las causas de exclusión de los estudios que fueron descartados se muestran en la figura 2.

Discusión

Desde la primera publicación de una comparación de un MAIC para el tratamiento de la psoriasis en 2010¹⁰, esta metodología ha comenzado a ser utilizada en distintas áreas terapéuticas. Fue la primera publicación de este tipo en las áreas de la oncohematología la comparación de nilotinib y dasatinib en el tratamiento de primera línea de la leucemia mieloide crónica¹¹.

Tras las publicaciones iniciales esta metodología ha ido asentándose y es relativamente reciente su aceptación como evidencia en los procesos de

evaluación cuando, en abril de 2016, se presentó esta metodología como parte de la documentación de ibrutinib en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica.

Los resultados del presente estudio muestran que el empleo de las comparaciones MAIC ha ido incrementándose en la evaluación de nuevos tratamientos.

A pesar de esto, es de destacar que sólo el NICE (2016) tiene un documento metodológico sobre este tipo de evaluaciones⁹, no incluyéndose ésta en los documentos metodológicos de IQWiG¹² y HAS¹³. Lo cual puede ser la causa de las diferencias encontradas entre el NICE y el HAS en valoración de estos estudios en las evaluaciones de brigatinib y venetoclax.

No se ha realizado el análisis de las evaluaciones en España porque a nivel nacional esta se realiza mediante el informe de posicionamiento terapéutico, que no aporta información sobre el proceso de evaluación, sino el informe de resultado final de la misma. Así, la mención a la comparación sólo se realiza en el informe si esta es tenida en cuenta, pero no se especifica si el laboratorio aportó documentación sobre ella, ni el análisis que se hizo de la misma. Si bien otras evaluaciones como los informes GENESIS elaborados por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria son más transparentes en este sentido, no se han tenido en cuenta al no corresponderse con una agencia de evaluación nacional.

El incremento en el número de evaluaciones que utilizan esta metodología no se ha visto reflejado en España, donde, de los informes de posicionamiento terapéutico publicados hasta la fecha en el área oncohematológica, tan sólo el elaborado para carfilzomib en mieloma múltiple (agosto de 2018) ha tenido en cuenta esta metodología para el posicionamiento del fármaco¹⁴.

Las comparaciones indirectas sin anclar sólo pueden considerarse en ausencia de una red conectada de evidencia o cuando hay estudios de un solo brazo involucrados. A pesar de esto, los resultados muestran que únicamente dos de los MAIC incluidos en las evaluaciones analizadas presentaron anclajes. Esto es debido principalmente al empleo de estudios de un solo brazo. En ningún caso la ausencia de anclaje fue motivo para la no consideración para el análisis.

La metarregresión y el metaanálisis en red^{6,7,15,16} requieren de la existencia de una red conectada de evidencia y el cumplimiento de las asunciones de transitividad (que si un fármaco B es superior a uno A y este es superior a otro C, el fármaco B será también superior al C) y de consistencia (que los resultados de la evidencia indirecta sean congruentes con la directa), por lo que no pueden utilizarse en los casos de evidencias sin anclar.

En estos casos podría haberse planteado el empleo de otras herramientas de ayuda a la toma de decisiones como puede ser el análisis de decisión multicriterio^{17,19}, con el que han sido propuestas aplicaciones en oncología^{20,21}. No obstante, esta metodología presenta limitaciones como la subjetividad, la confusión entre elementos de valor o la falta de transparencia que afectan a su validez externa²². Una reciente revisión sistemática mostró que esta metodología sólo se empleó en cinco ocasiones para la evaluación comparativa del beneficio-riesgo, no incluyendo ningún tratamiento del área hematológica²³.

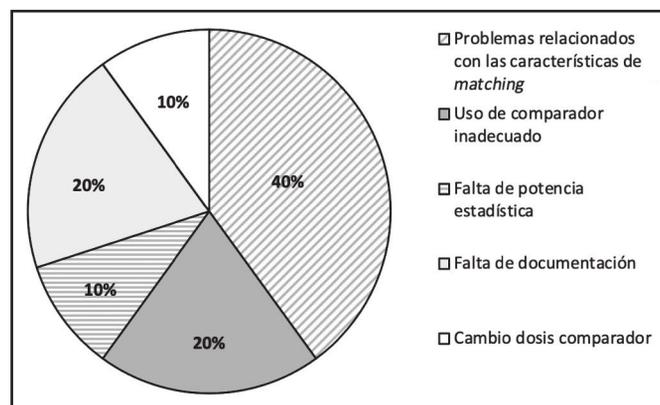
En este sentido, los 13 informes que incluyeron la metodología MAIC en tratamientos oncohematológicos frente a ninguno detectado con análisis de decisión multicriterio parece suponer una mayor aceptación de la primera como herramienta de ayuda a la evaluación comparativa de dos alternativas de tratamiento.

El presente estudio presenta como principal limitación encontrarse restringido a las tres agencias europeas en las que se dispone de forma transparente de la información del proceso de evaluación de los distintos tratamientos. Sería de interés para futuros estudios poder disponer de información sobre el proceso en la elaboración de los informes de posicionamiento terapéutico de España y la inclusión en dichos procesos de documentación sobre este tipo de estudios.

Dada la dificultad de obtener evidencia directa entre alternativas oncohematológicas debido al elevado número de tratamientos desarrollados, se hace necesario poder disponer de herramientas que permitan las comparaciones indirectas.

El MAIC es una metodología que está siendo considerada por las agencias internacionales analizadas para la comparación indirecta cuando se dispone de datos individuales de pacientes de una alternativa y datos agrupados de la otra.

Figura 2. Causas de exclusión de la comparación.



Financiación

Este estudio ha sido financiado por Takeda España, S. A.

Conflicto de intereses

JM Martínez-Sesmero y J De Castro-Carpeño manifiestan no tener conflicto de interés; J. Parrondo ha recibido pagos por consultoría de Biogen, BMS, GSK, Lilly, Novartis, Pfizer, PierreFabre, Roche, Servier, Takeda and ViiVHealth-care; A López-de las Heras y A Fernández-Nistal son trabajadores de Takeda.

Bibliografía

- Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Alegre Del Rey EJ, Ventayol Bosch P. Comparaciones indirectas. *Farm Hosp.* 2012;36(4):173-5.
- Ortega Eslava A, Fraga Fuentes MD, Puigventós Latorre F, Santos-Ramos B, Clopés Estela A, Vilanova Boltó M. Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH. *Farm Hosp.* 2012;36(4):176-9.
- Rubio Cebrián S, Rubio González B. Conceptos e indicadores básicos en economía. [Internet] Madrid: Escuela Nacional de Sanidad; 2012 [consultado 28/02/2020]. Disponible en: http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:500659/n7.5_An__lisis_de_decisi__n.pdf
- Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, Berger ML, Walker AM, Ollendorf DA, et al. GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *Am J Manag Care.* 2010;16(6):467-71.
- 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(10):1181-9.
- 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):683-91.
- Stanley TD, Jarrell SB. Meta-Regression Analysis: A Quantitative Method of Literature Surveys. *Journal of Economic Surveys.* 2005;19(3):299-308.
- Signorovitch JE, Sikirica V, Erder MH, Xie J, Lu M, Hodgkins PS, et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health.* 2012;15(6):940-7.
- Phillippo 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 28/02/2020]. Disponible en: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2017/05/Population-adjustmentTSD-FINAL.pdf>
- Signorovitch JE, Wu EQ, Yu AP, Gerrits CM, Kantor E, Bao Y, et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: A method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010;28(10):935-45.
- Signorovitch JE, Wu EQ, Betts KA, Parikh K, Kantor E, Guo A, et al. Comparative efficacy of nilotinib and dasatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(6):1263-71.
- IQWiG. GENERAL METHODS Version 5.0. [Internet]: IQWiG; 2017 [consultado 28/02/2020]. Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/methods/methods-paper.3020.html>
- [HAS] HAdS. Indirect comparisons - Methods and validity. [Internet] 2009 [consultado 28/02/2020]. Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de carfilzomib (Kyprolis®) en mieloma múltiple. [Internet] 2018 [consultado 28/02/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-carfilzomib-Kyprolis-mieloma-multiple.pdf>
- Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, 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;14(4):417-28.
- Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, 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(4):429-37.
- Angelis A, Kanavos P. Multiple Criteria Decision Analysis (MCDA) for evaluating new medicines in Health Technology Assessment and beyond: The Advance Value Framework. *Soc Sci Med.* 2017;188:137-56.
- Marsh K, Ijzerman M, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kaló Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health.* 2016;19(2):125-37.
- Thokala P, Devlin N, Marsh K, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health.* 2016;19(1):1-13.
- Adunlin G, Diaby V, Montero AJ, Xiao H. Multicriteria decision analysis in oncology. *Health Expectations.* 2015;18(6):1812-26.
- Goetghebeur MM, Wagner M, Khoury H, Levitt RJ, Erickson LJ, Rindress D. Evidence and Value: Impact on DEcisionMaking—the EVIDEM framework and potential applications. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:270-86.
- Zozaya González N, Oliva Moreno J, Hidalgo-Vega A, García Ruiz A, García-Agua Soler N, Puig-Junoy J, et al. El Análisis de Decision Multi-Criterio en el ámbito sanitario. Utilidad y limitaciones para la toma de decisiones. Madrid, España: Fundación Weber; 2018.
- Kolasa K, Zah V, Kowalczyk M. How can multi criteria decision analysis support value assessment of pharmaceuticals? - Findings from a systematic literature review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(4):379-91.

Aportación a la literatura científica

El presente estudio se ha desarrollado con el fin de ofrecer una visión descriptiva del empleo de una metodología de comparación indirecta de fármacos de reciente desarrollo en la evaluación de nuevos tratamientos.

La evaluación de dicho uso permite constatar la creciente valoración por parte de las agencias evaluadoras de esta metodología.