

# Comparaciones indirectas



Roberto Marín Gil  
FEA Farmacia Hospitalaria

# ¿Qué es una comparación indirecta?

Comparación de diferentes intervenciones en salud usando datos de distintos estudios



# ¿Porqué se hacen las CCII?

La información comparativa es crítica para la toma de decisiones

Si no existen ECAs comparativos directos utilizar evidencia indirecta...incluso existiendo

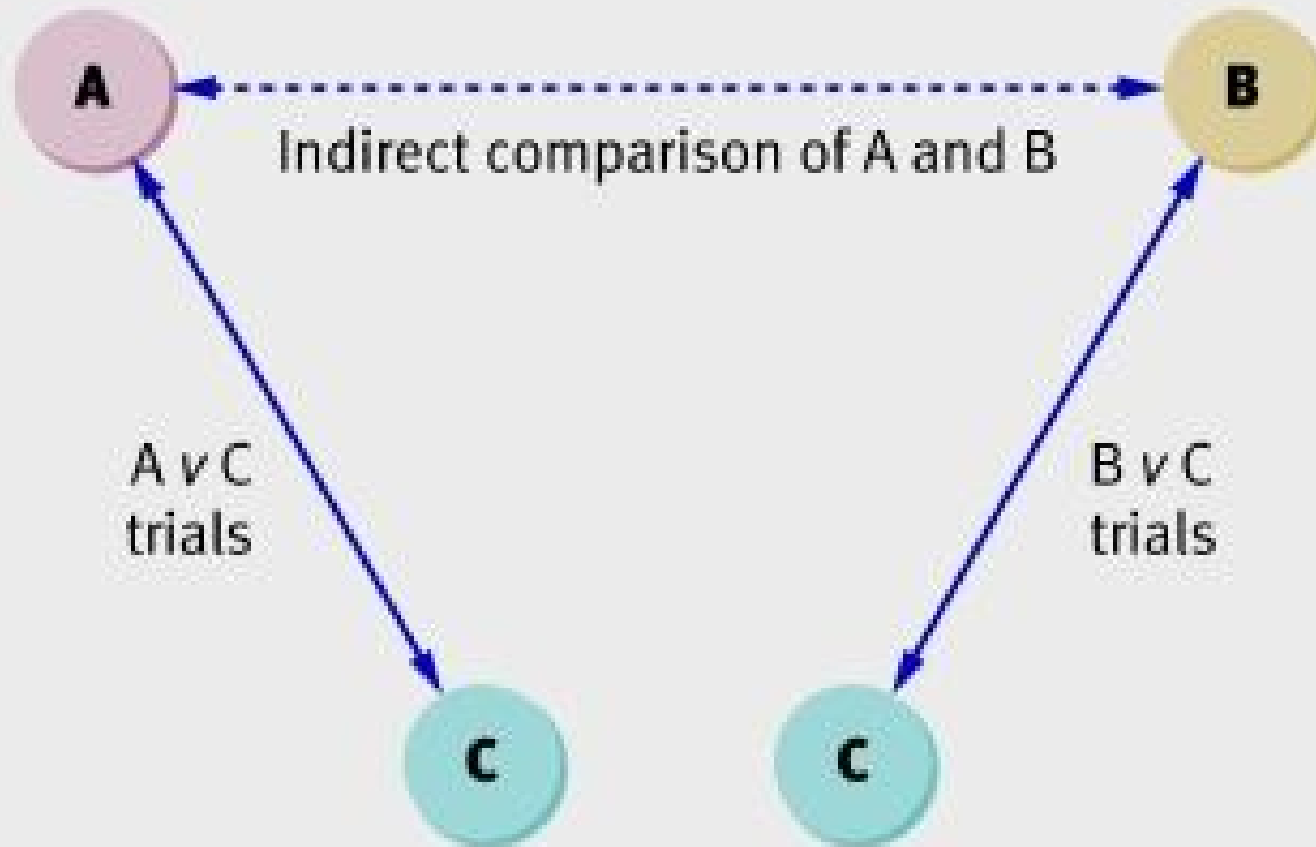


## Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses

Fujian Song, Douglas G Altman, Anne-Marie Glenny, Jonathan J Deeks

Well designed randomised controlled trials generally provide the most valid evidence of relative efficacy of competing interventions and minimise the possibility of selection bias.<sup>1</sup> However, many competing interventions have not been compared directly (head to head) in randomised trials. Even when different interventions have been directly compared in randomised trial(s) such direct evidence is often limited and insufficient.

As the results of placebo controlled trials are often sufficient to acquire the regulatory approval of new drugs, pharmaceutical companies may not be motivated to support trials that compare new drugs with existing active treatments. Lack of evidence from direct comparison between active interventions makes it difficult for clinicians to choose the most effective treatment for patients. In contrast, if clinicians and



# Tipos de comparaciones indirectas

## CI naïve

- Se comparan brazos de tratamiento de diferentes ensayos como si fueran el mismo ECA

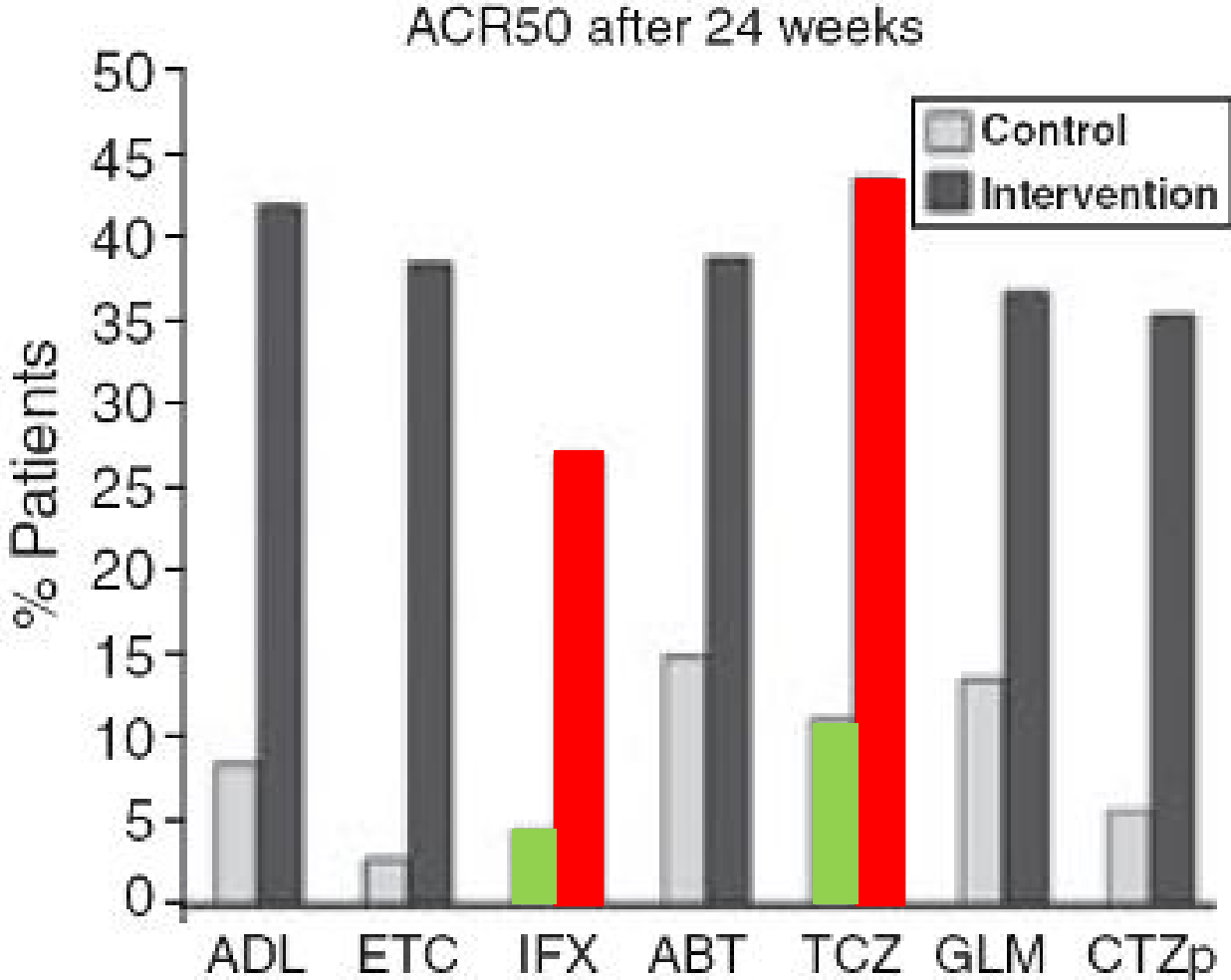
## CI informal

- Se comparan los efectos (RAR, NNT, OR...) de diferentes ensayos

## CI ajustada

- Ajuste teniendo en cuenta su resultado en la comparación directa (aleatorización)

# CI naïve



# Tipos de comparaciones indirectas

## CI naïve

- Se comparan brazos de tratamiento de diferentes ensayos como si fueran el mismo ECA

## CI informal

- Se comparan los efectos (RAR, NNT, OR...) de diferentes ensayos

## CI ajustada

- Ajuste teniendo en cuenta su resultado en la comparación directa (aleatorización)

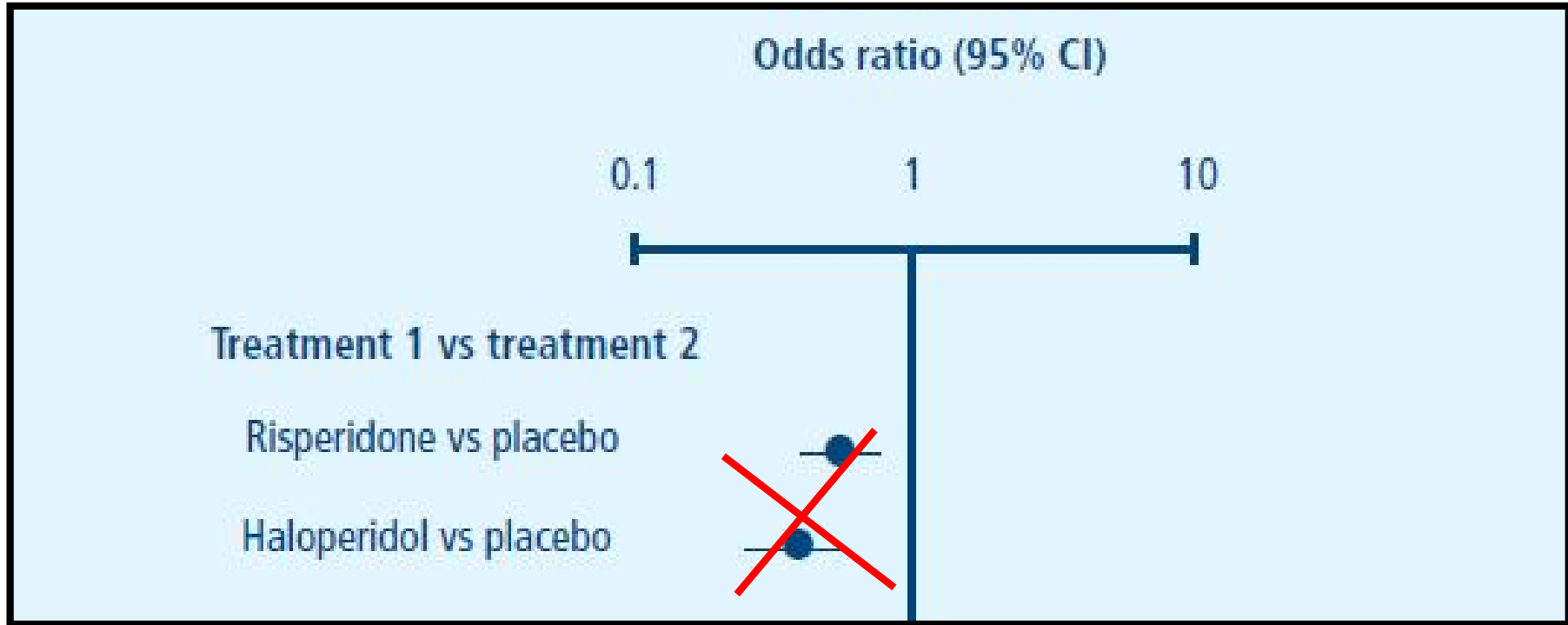


# CI informal

	% RAR (ACR20)	% RAR (ACR50)	% RAR (ACR70)
ADL	38,2	33,4	18,7
ETC	44,5	36	15,2
IFX	30	22	8
ABT	28,3	24,1	14,3
TCZ	32	33	20
GLM	31,7	23,6	15
CTZp	49,6	29,5	17,2

Diferencia estadística, población de base...

# CI informal



Risperidone vs placebo 0.40 (0.26, 0.62)

Haloperidol vs placebo 0.18 (0.10, 0,34)

# Anti-TNF en artritis reumatoide

[Scandinavian Journal of Rheumatology 2007; 36, \(6\): 411 - 417](#)

## **The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review**

**Authors:** L. E. Kristensen <sup>a</sup>; R. Christensen <sup>b</sup>; H. Bliddal <sup>b</sup>; P. Geborek <sup>a</sup>; B. Danneskiold-Samsøe <sup>b</sup>; T. Saxne <sup>a</sup>

**Affiliations:** <sup>a</sup> Department of Rheumatology, Lund University Hospital, Lund, Sweden

<sup>b</sup> The Parker Institute, Musculoskeletal Statistics Unit, Frederiksberg Hospital, Frederiksberg, Denmark

**Objective:** To compare the efficacy of adalimumab, etanercept, and infliximab in patients with established rheumatoid arthritis (RA) taking concomitant methotrexate (MTX) by calculating the number needed to treat (NNT) using three different methods.

**Methods:** A systematic literature search of the Cochrane Library, MEDLINE, and EMBASE was conducted from inception to 30 June 2006. Two pairs of investigators, a Danish and a Swedish pair, independently conducted a structured literature review. The reviewers selected any published randomized, double-blind, MTX controlled study of adalimumab, etanercept, and infliximab, presenting the American College of Rheumatology 50% response (ACR50) after 12 months in RA patients with a mean disease duration of at least 5 years. The two review groups independently extracted the estimates necessary to calculate the NNT.

**Results:** The reviewers consistently selected the same three randomized, controlled trials (RCTs), one for each of the drugs, and extracted equal data for the number of patients completing the 12-month intervention, and the corresponding number of ACR50 responding patients after therapy. Some baseline differences were noted: patients in the etanercept trial had a shorter disease duration and did not receive MTX prior to inclusion; patients in the adalimumab study had lower Health Assessment Questionnaire (HAQ) scores. The calculated NNTs varied slightly depending on the method used. The fully adjusted NNTs (95% confidence intervals) for adalimumab, etanercept, infliximab standard dosage and infliximab double dosage were 4 (3-6), 4 (3-6), 8 (4-66), and 4 (3-11) patients, respectively.

**Conclusion:** This study indicates equal efficacy of the three anti-tumour necrosis factor (TNF) therapies.

El problema es...

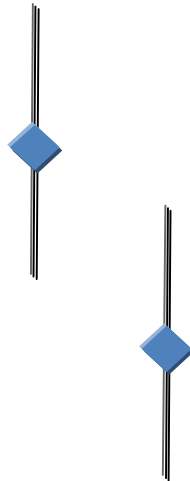
- IC son demasiado amplios
- IC con los datos correspondientes a cada EC
- La comparación de dos IC no es un test estadístico

Daniel Smith  
Environmental Health Investigations Branch  
California Department of Health Services

26th Annual Institute on Research and Statistics  
March, 2005

# CI no ajustadas: cuidado con los IC!!

Porcentaje de solapamiento del IC					
0%	5%	10%	15%	20%	25%
0.0056	0.0085	0.0126	0.0185	0.0266	0.0376
Valor de p					



**Los IC pueden solapar hasta un 29% y ser diferentes estadísticamente!!!**

# Tipos de comparaciones indirectas

## CI naïve

- Se comparan brazos de tratamiento de diferentes ensayos como si fueran el mismo ECA

## CI informal

- Se comparan los efectos (RAR, NNT, OR...) de diferentes ensayos

## CI ajustada

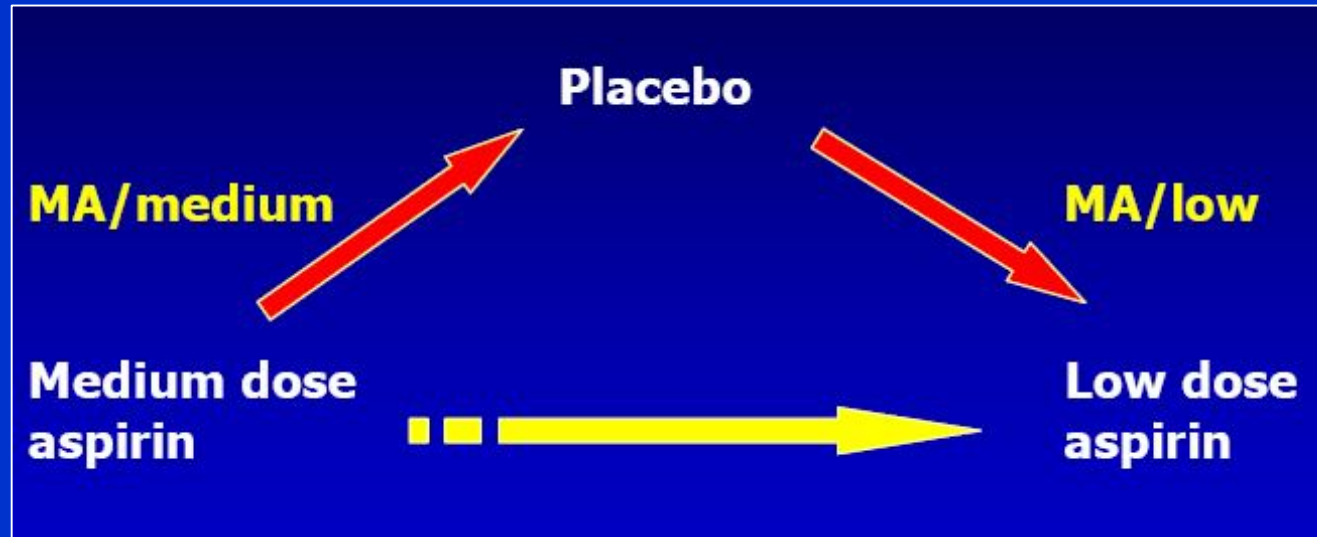
- Ajuste teniendo en cuenta su resultado en la comparación directa (aleatorización)



# What is indirect comparison?

- **Adjusted indirect comparison** (including mixed treatment comparison) is an indirect comparison of different treatments adjusted according to the results of their direct comparison with a common control, so that the strength of the randomised trials is preserved. Empirical evidence indicates that results of adjusted indirect comparison are usually, but not always, consistent with the results of direct comparison.

# CI ajustada



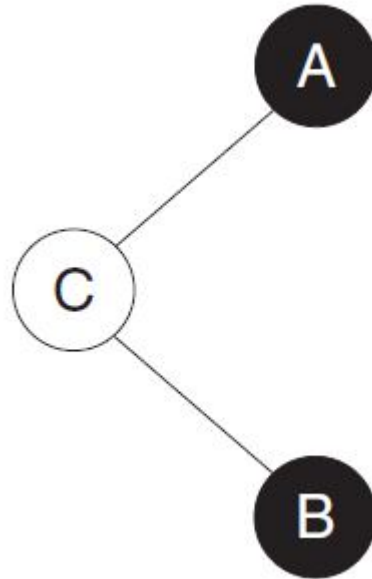
Comparison	RR (95% CI)
Medium dose aspirin vs Placebo	0.55 (0.41, 0.73)
Low dose aspirin vs Placebo	0.74 (0.60, 0.91)

Medium dose aspirin vs Low dose aspirin	0.74 (0.52, 1.06)
-----------------------------------------	-------------------

The screenshot shows the 'Indirect Treatment Comparisons' software interface. It includes a window title 'Indirect Treatment Comparisons', a section for 'Effect measure' with radio buttons for Relative Risk (RR), Odds Ratio (OR), Risk Difference (RD), Mean Difference (MD), and Hazard Ratio (HR). Below this is a 'Number of Treatments' field set to 10. A table with columns 'Estimate', '95% LCL', '95% UCL', and 'Reverse' is shown, with rows numbered (1,2) through (9,10). At the bottom, there are 'Calculate', 'Clear', 'Save', 'Open', and 'Exit' buttons.

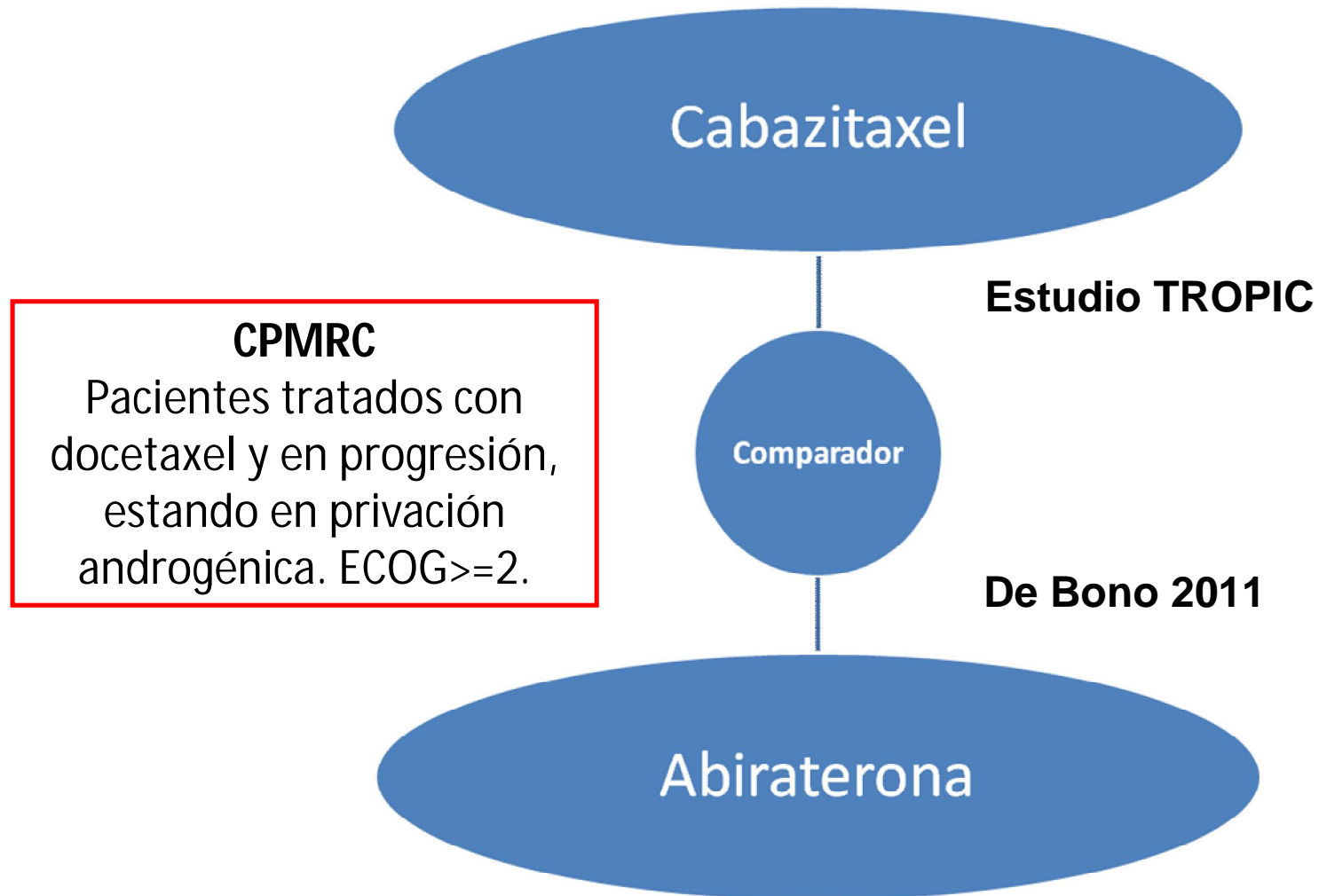


# Comparaciones indirectas ajustadas



A) Comparación de 2 o más fármacos con un comparador común

# ¿Abiraterona vs cabazitaxel?



# ¿Abiraterona vs cabazitaxel?

	Estudio TROPIC		De Bono 2011		Comparación indirecta
	Cabazitaxel	Comp.	Abiraterona	Comp.	
SG (meses)	15.1	12.7	14.8	10.9	
HR	0.70 (0.59-0.83)		0.65 (0.54-0.77)		<b>1.1 (0.8-1.4)</b>

## RESULTADOS

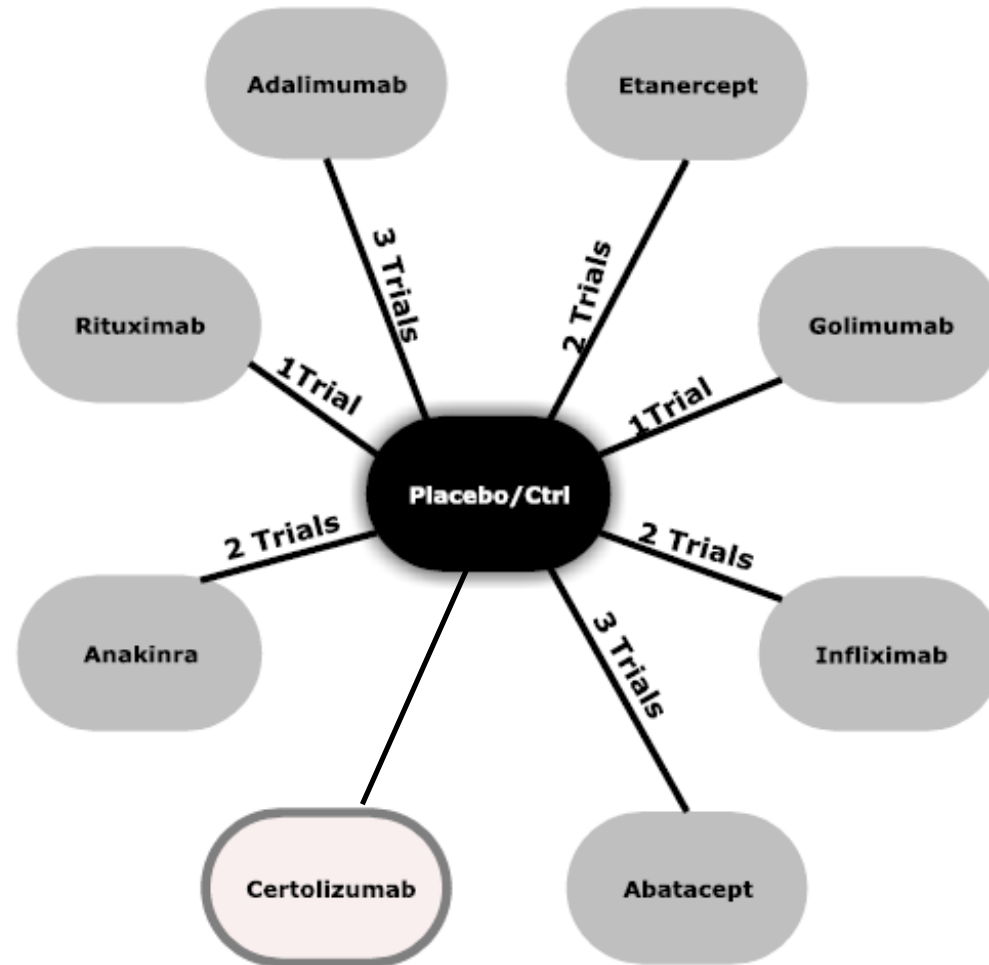
Calculos realizados según el método: *Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect treatment comparison [computer program] Version 1.0. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.*

# ¿Abiraterona vs cabazitaxel?

Estudio	Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión
<b>Abiraterona vs. placebo</b>	3,9 meses (14,8 vs. 10,9) HR 0,65 (IC95 0,54-0,77)	2,0 meses (5,6 vs. 3,6) HR 0,67 (IC95 0,58-0,78)
<b>Cabazitaxel vs. mitoxantrona</b>	2,4 meses (15,1 vs. 12,7) HR 0,70 (IC95 0,59-0,83)	1,4 meses (2,8 vs. 1,4) HR 0,74 (IC95 0,64-0,86)

OJO: Cada  
conexión  
con más de  
un ECA  
implica un  
**Metanálisis**

## Methotrexate-Experienced Patients



## CADTH THERAPEUTIC REVIEW

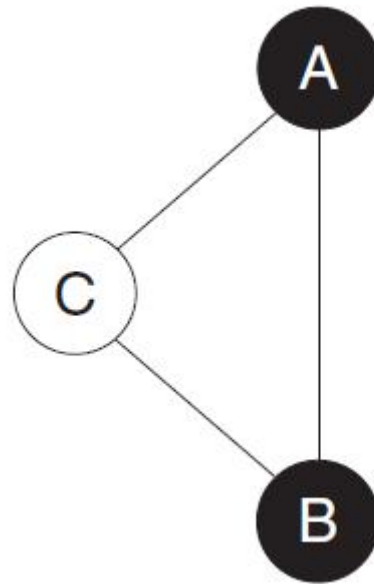
July 2010\*

\*An amendment was made in November 2010

Clinical and Economic Overview:  
Biological Response Modifier Agents  
for Adults with Rheumatoid Arthritis

Las CCII con un único comparador común son las más frecuentemente elaboradas en informes GENESIS

# Mixed Treatment Comparisons



B) Comparación de 2 fármacos con un comparador común y con ensayos head-to-head

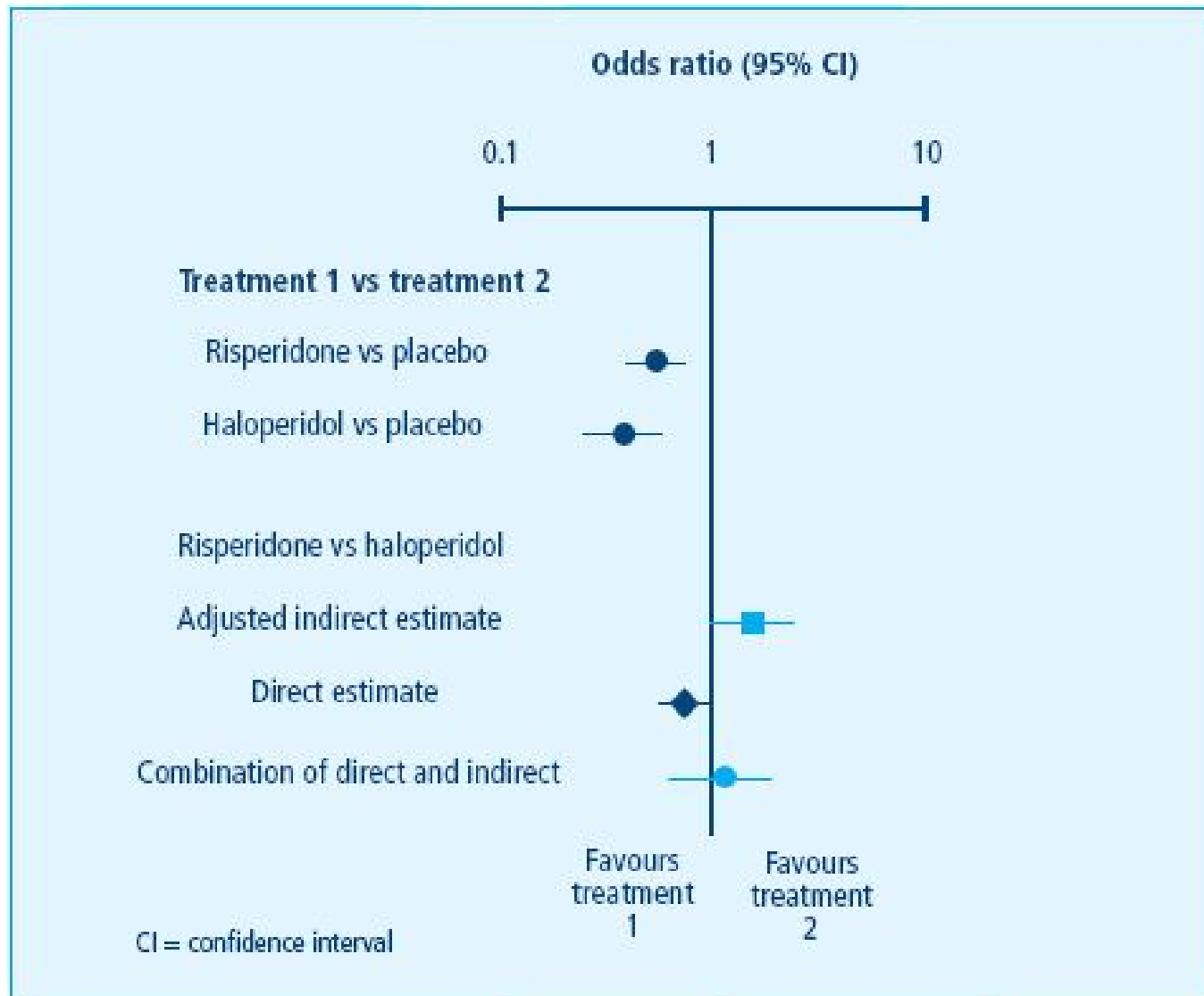
**Table 1. Meta-analyses of risperidone versus haloperidol for schizophrenia: number of patients without clinical improvement<sup>2</sup>**

Comparison	Number of trials	Log odds ratio (SE)	Odds ratio (95% CI)	I <sup>2</sup> %
<b>Placebo controlled trials</b>				
Risperidone vs placebo	3	-0.909 (0.218)	0.40 (0.26, 0.62)	37%
Haloperidol vs placebo	9	-1.707 (0.318)	0.18 (0.10, 0.34)	11%
<b>Risperidone vs haloperidol</b>				
Direct comparison	10	-0.262 (0.142)	0.77 (0.58, 1.02)	14%
Adjusted indirect comparison	3/9	0.798 (0.386)	2.22 (1.04, 4.72)	
Combination of direct and indirect estimates	10+(3/9)	0.207 (0.527)	1.23 (0.44, 3.45)	85%

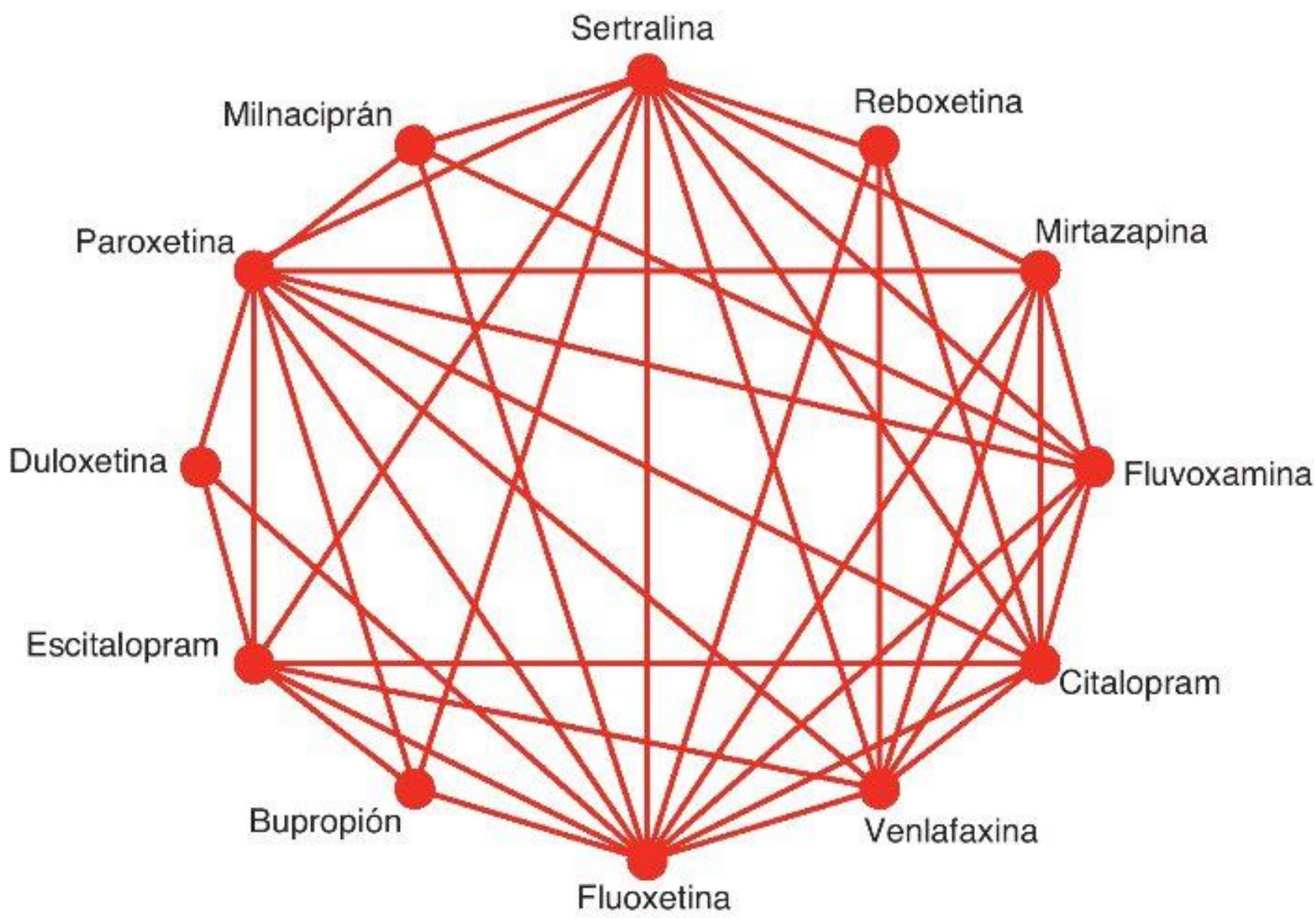
NB Random-effects model was used in meta-analyses of trials and for the combination of the direct and indirect estimates. Odds ratio = EXP(log odds ratio).

CI: confidence interval; SE: standard error

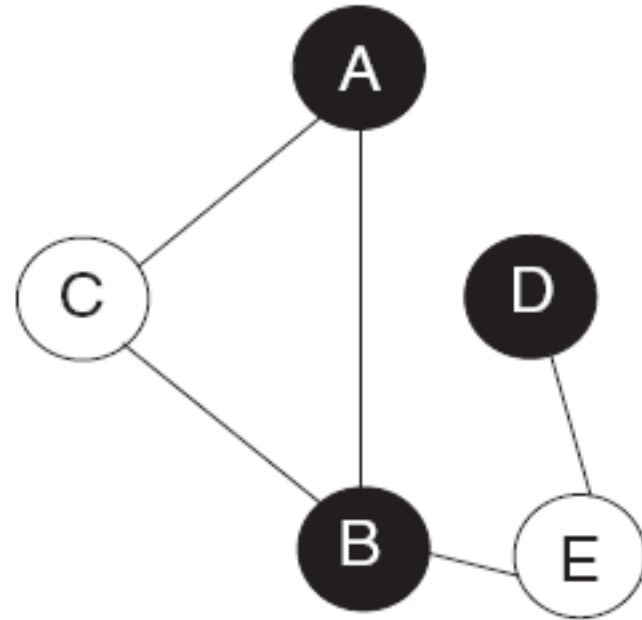




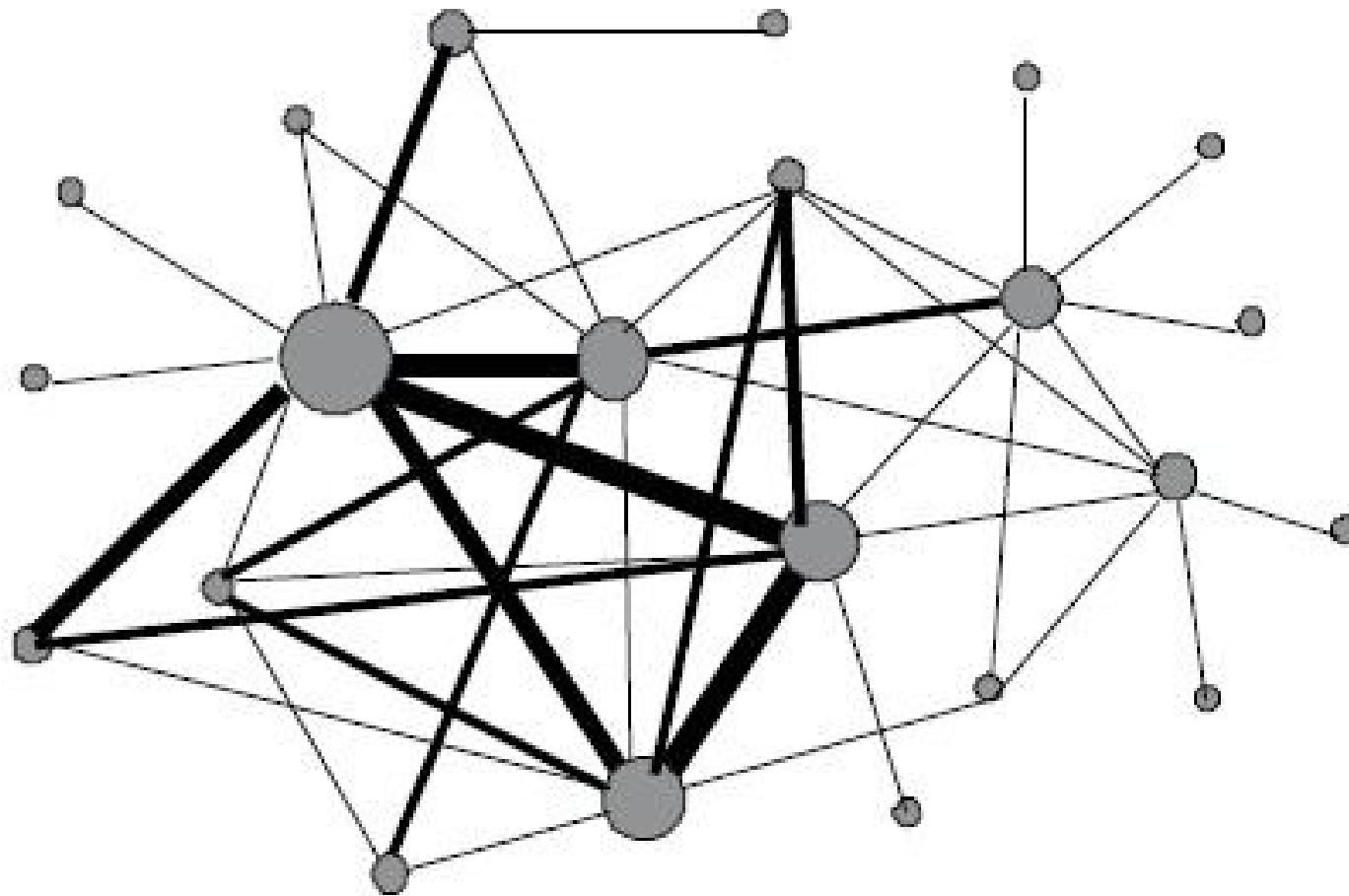
¿¿Qué hacemos en este caso??



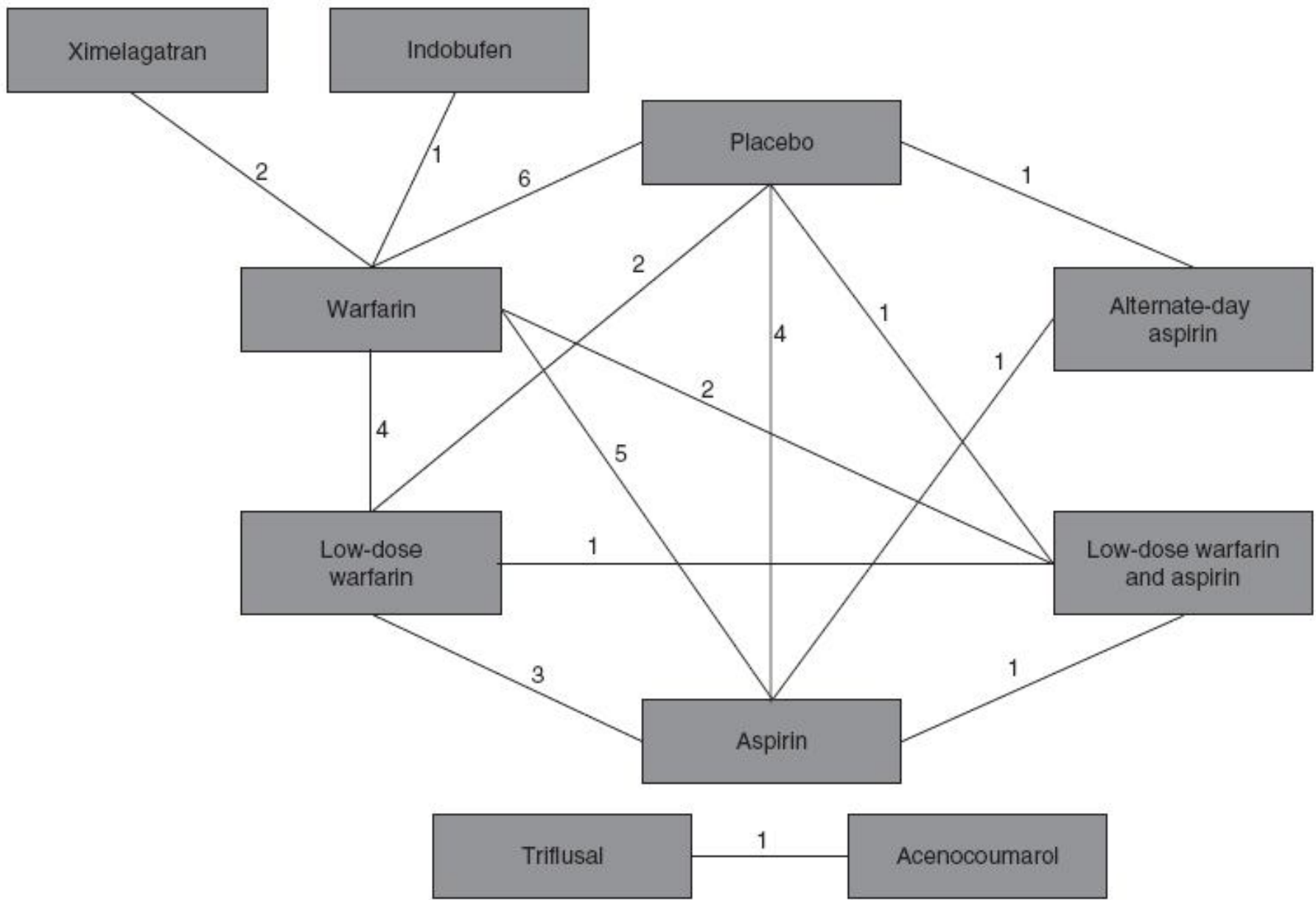
# Network Comparisons



C) Comparación de múltiples fármacos con/sin un comparador común y diferentes relaciones



**Figura n.º 2. Red de tratamientos de primera línea para pacientes con cáncer de mama avanzado<sup>9</sup>**



# ¿Quién las hace?



Implícitas o explícitas, ajustadas o no...



**Cada vez que se prescribe o selecciona un fármaco  
entre varias alternativas**

**... sin tener una comparación directa (*suponemos* que  
es igual o mejor que sus alternativas)**

ORIGINAL

## Comparaciones indirectas en los informes de evaluación de medicamentos en la web del grupo GENESIS de la SEFH<sup>☆</sup>



Figura 1 Tipo de comparación indirecta (CI) en los 114 informes que incluían una CI.



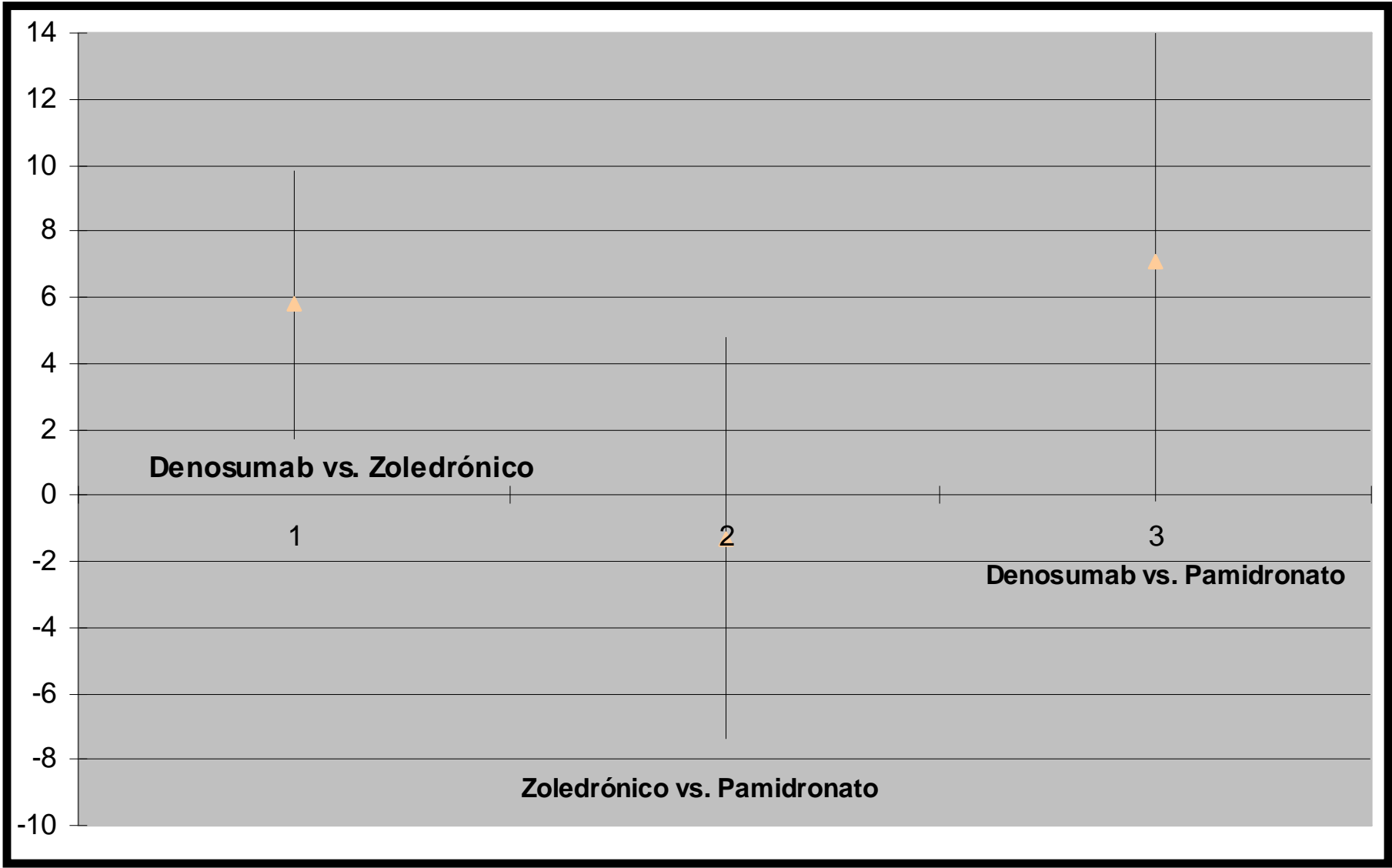
## DENOSUMAB

### Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

El problema es...

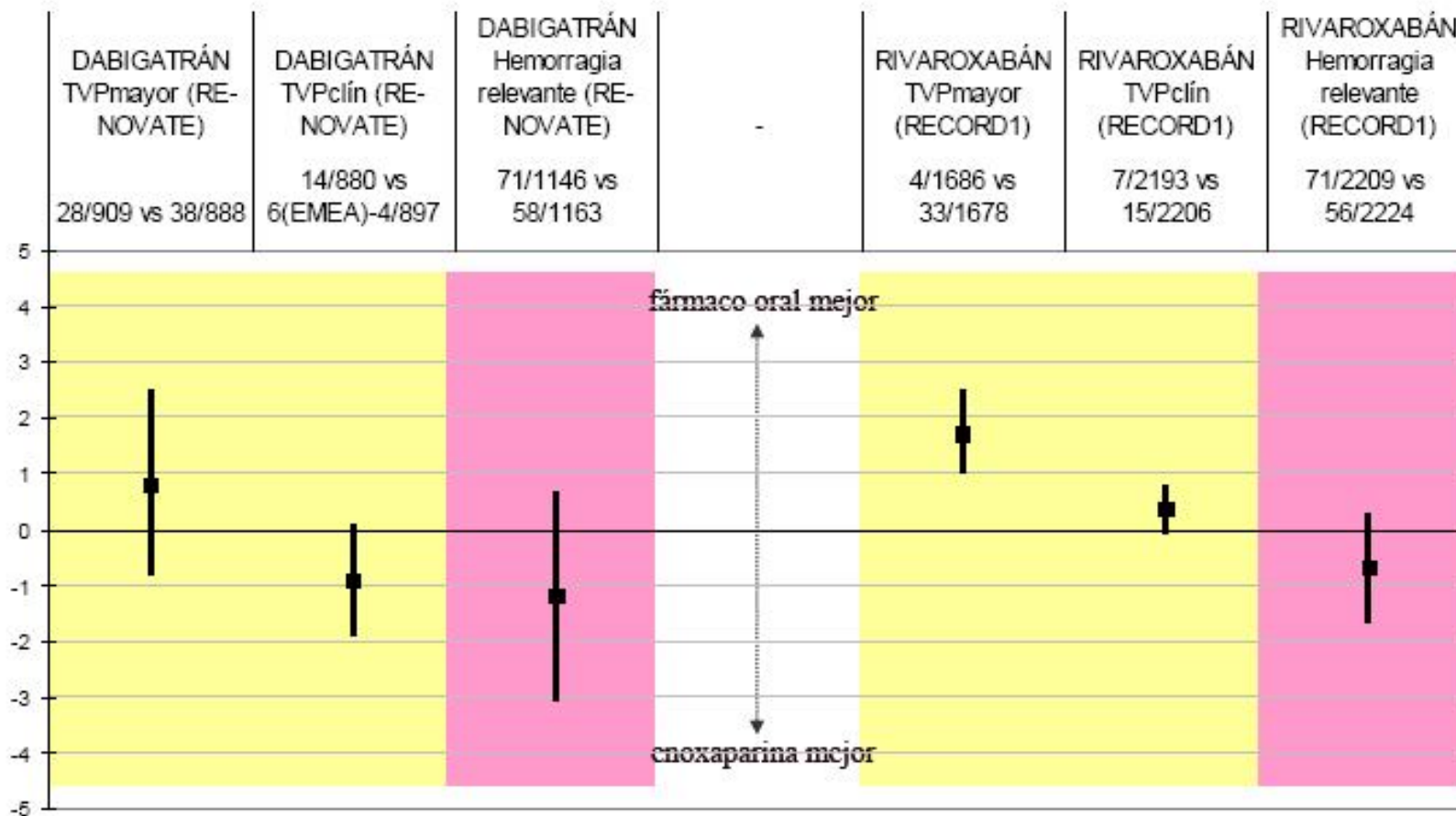
- Denosumab superior a Zoledrónico
- Zoledrónico similar a Pamidronato
- ¿Es denosumab superior a Pamidronato?



# DABIGATRÁN

## en profilaxis en cirugía ortopédica

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía  
15/11/2009



# Asunciones básicas

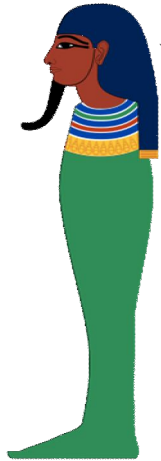


**Homogeneidad**

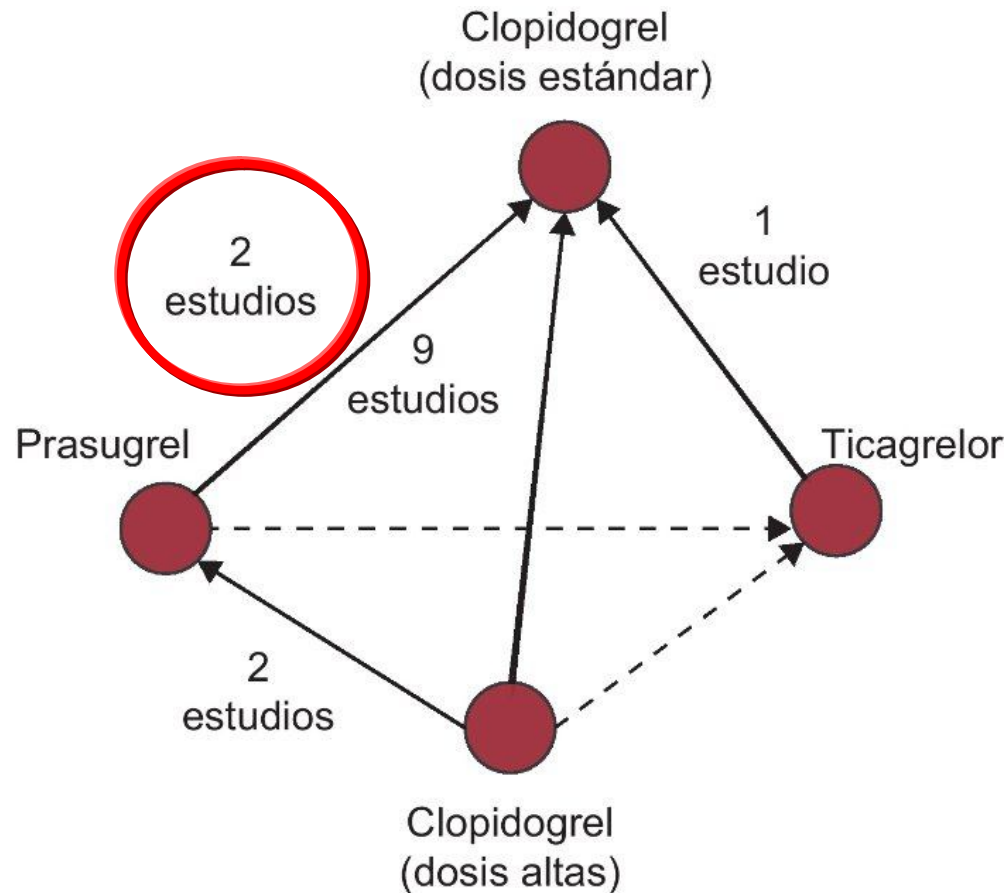
**Semejanza**

**Consistencia**

When multiple trials are available for a given comparison, the results from multiple trials *can* be pooled in meta-analyses before an adjusted indirect comparison is conducted



## Homogeneidad





## Biological treatments for moderate-to-severe psoriasis: indirect comparison

M. Galván-Banqueri\* PharmD, MSc, R. Marín Gil† PharmD, MSc, B. Santos Ramos‡ PharmD and F. J. Bautista Paloma§ PharmD

\*Andalusian Public Foundation for the Management of Health Research, †Pharmacy and Health Benefits, Andalusian Health Service, ‡Department of Pharmacy, Hospital Universitario Virgen del Rocío, and §Department of Pharmacy, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain

Table 1 (continued)

Study	% PASI 75 experimental	% PASI 75 control	% RAR PASI 75 (95% IC)	% PASI 50 experimental	% PASI 50 control	% RAR PASI 50 (95% IC)	% PASI 90 experimental
<b>Adalimumab</b>							
Saurat JH 2008 (16 weeks) <sup>17</sup>	79.6	18.9	60.5 (45–77)	89	30.2	58.7 (45–72)	51.3
Menter A 2008 (52 weeks) <sup>31</sup>	71	7	64 (60–68)	–	–	–	–
Asahina A 2010 (24 weeks) <sup>32</sup>	62.8	4.3	58.4 (43–74)	81.4	19.6	59.2 (30–89)	39.5
Metanálisis	71.6	7.7	64 (60–68)	–	–	–	–
<b>Etanercept</b>							
Gottlieb <i>et al.</i> 2003 (24 weeks) <sup>18</sup>	56	5	51 (36–65)	77	13	64 (50–78)	21
Leonardi CL <i>et al.</i> 2003 (24 weeks) <sup>21</sup>	44	4	40 (32–48)	70	14	56 (46–64)	20
Papp CL 2005 (24 weeks) <sup>24</sup>	45	3	42 (34–49)	–	–	–	–
Van de Kerkhof PC 2008 (24 weeks) <sup>19</sup>	71.1	2.2	64.5 (54.2–74.8)	83.3	8.7	69.4 (57.8–81)	42.2
Metanálisis	57.3	6.1	52 (47–56)	–	–	–	–

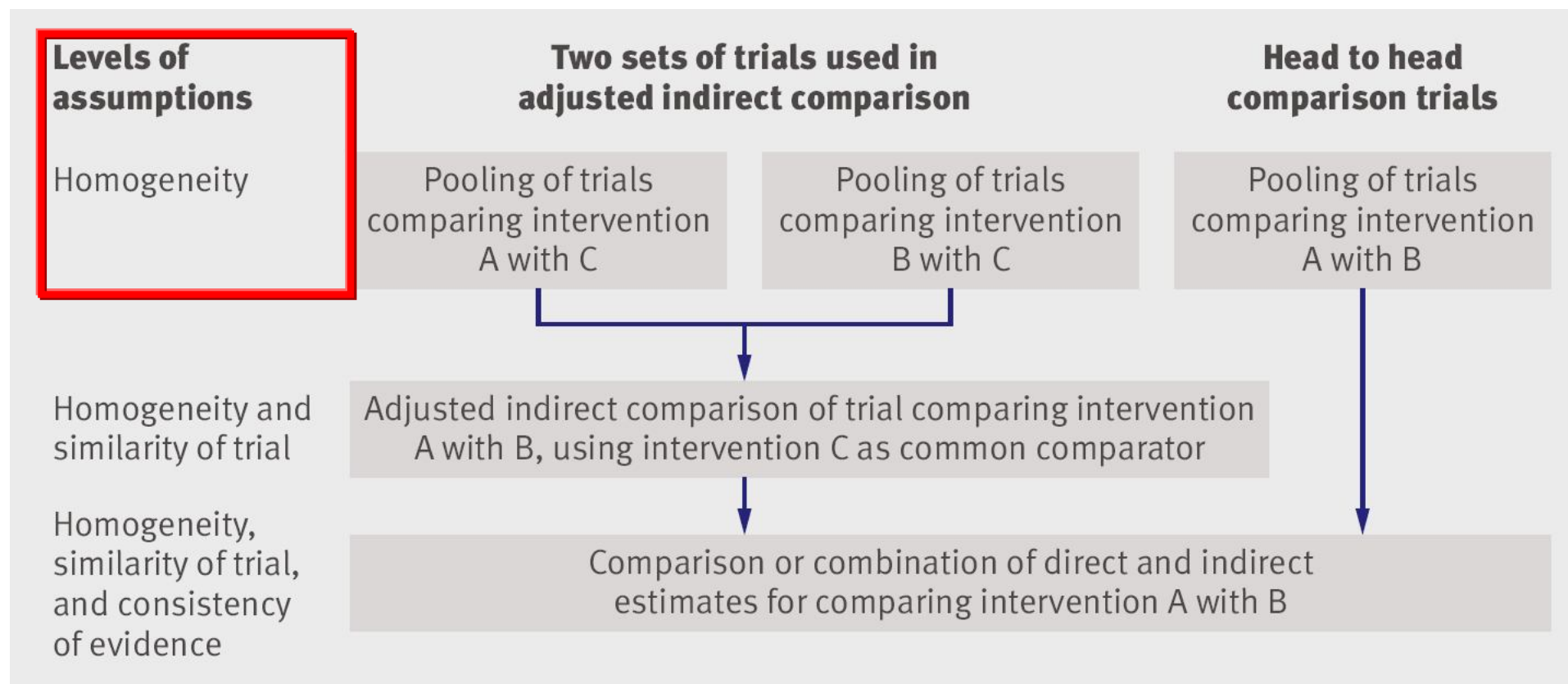
- Solo si hay varios estudios en la misma rama de la CI (es lo habitual).
- Variabilidad entre los resultados de los estudios en un meta-análisis.
- Metodología bien establecida y relativamente sencilla (CASPe)



- Se puede cuantificar mediante el test de I<sup>2</sup>
- Proporción de la variación de cada estudio respecto a la variación total
  - <0-40%: puede no ser importante
  - 30- 60% heterogeneidad moderada
  - 50-90% heterogeneidad sustancial
  - 75-100% **heterogeneidad considerable**
- y comprobar estadísticamente mediante Chi<sup>2</sup>



## Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews



## Semejanza



### Variabilidad entre los brazos de la CI

Grado de certeza en que el efecto del tratamiento en un brazo (de la CI) debería poderse generalizar a los pacientes del otro brazo

“Si los pacientes en ambos brazos no son similares la diferencia (o igualdad) detectada a en la CI puede ser debida

always ♡ forever



- No hay un método numérico
- Revisión exhaustiva de los estudios.
- Es clave para la validez de la CI

## ■ Clínica y demográfica:

- Edad, sexo
- Gravedad de la enfermedad
- Comorbilidades
- Medicación concomitante
- Duración del tratamiento
- Desenlaces medidos!!
- Todas las covariables que puedan modificar el efecto!!!
- Subgrupo de pacientes

## ■ Metodológica:

- Método de aleatorización
- Ocultamiento de la secuencia de asignación
- Enmascaramiento
- Tiempo de seguimiento
- Pérdidas de seguimiento
- Abandonos de tratamiento
- Selección de estudios
- Forma de evaluar la calidad

<b>Estudios a comparar</b>	<b>Denosumab vs. Ácido Zoledrónico<sup>1</sup> para el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama.</b> Stopeck AT et al- J Clin Oncol 2010;28:5132-5139	<b>Zoledrónico vs. Pamidronato<sup>8</sup> en el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama o mieloma múltiple.</b> Rosen LS et al- Cancer J 2001;7:377-387.
<b>Diseño del estudio.</b> <b>Número total de pacientes</b>	Fase III, aleatorización estratificada basada en los siguientes criterios; presencia de <i>evento previo relacionado con el esqueleto</i> (ERE), toma previa de bifosfonatos orales, región geográfica (Japón u otras) y quimioterapia actual. Doble ciego, doble-dummy, multicéntrico con comparador activo y con fase posterior extendida de 2 años. Nº de pacientes=2049.	Fase III, internacional, multicéntrico, doble ciego, doble dummy con comparador paralelo. Aleatorización estratificada según el tipo y tratamiento tumoral: <sup>(1)</sup> pacientes con mieloma múltiple, <sup>(2)</sup> cáncer de mama con quimioterapia (QT) con o sin terapia hormonal y <sup>(3)</sup> cáncer de mama con terapia hormonal en primera o segunda línea. Nº pacientes con cáncer de mama= 1130 (69%). Nº de pacientes totales= 1648.
<b>Objetivo principal</b>	Tiempo hasta aparición de cualquier ERE definido como cualquier fractura patológica, radioterapia o cirugía ósea o compresión de la médula espinal. <b>Objetivo de no-inferioridad</b> para demostrar que denosumab preserva el 50% del efecto del ácido zoledrónico.	Proporción de pacientes que experimentaban al menos un ERE (excluyendo hipercalcemia) en los 13 meses del estudio.
<b>Objetivo secundario</b>	-Tiempo hasta aparición de cualquier ERE. <b>Objetivo de superioridad</b> (si previamente se demuestra la no-inferioridad). -Tiempo hasta aparición del primer y el siguiente ERE. Análisis de eventos múltiples.	-Proporción de pacientes que experimentaban al menos un ERE (incluyendo hipercalcemia). -Tiempo hasta primer ERE. -Morbilidad esquelética. -Proporción de pacientes que experimentan ERE de forma individual. -Tiempo hasta progresión de metástasis óseas.
<b>Objetivo a analizar en la CI</b>	<u>Principal</u> : proporción de pacientes que sufren ERE en un tiempo determinado.	
<b>Tratamiento grupo activo y control</b>	Denosumab 120 mg en inyección sc más infusión intravenosa de placebo frente a ácido zoledrónico 4 mg en infusión intravenosa más inyección subcutánea de placebo, cada 4 semanas. La dosis de la infusión intravenosa (tanto de zoledrónico como de placebo) era ajustada si el aclaramiento de creatinina (ClCr)	Zoledrónico 4 mg/100 mL infusión de 15 min. Zoledrónico 4/8 mg/100 mL. Al inicio del estudio este brazo era tratado con dosis de 8 mg pero posteriormente se produjo un cambio de protocolo por seguridad renal y todos los pacientes pasaron a dosis de 4 mg. Pamidronato 90 mg/250 mL. Perfusión de 2

**GENESIS**

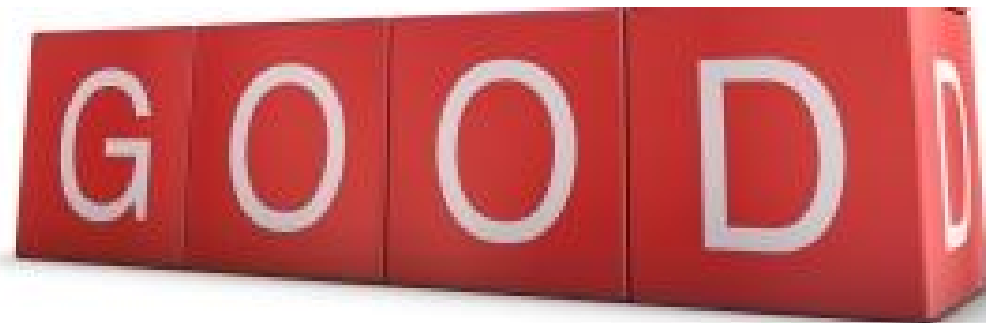


Sociedad Española de  
Farmacia Hospitalaria

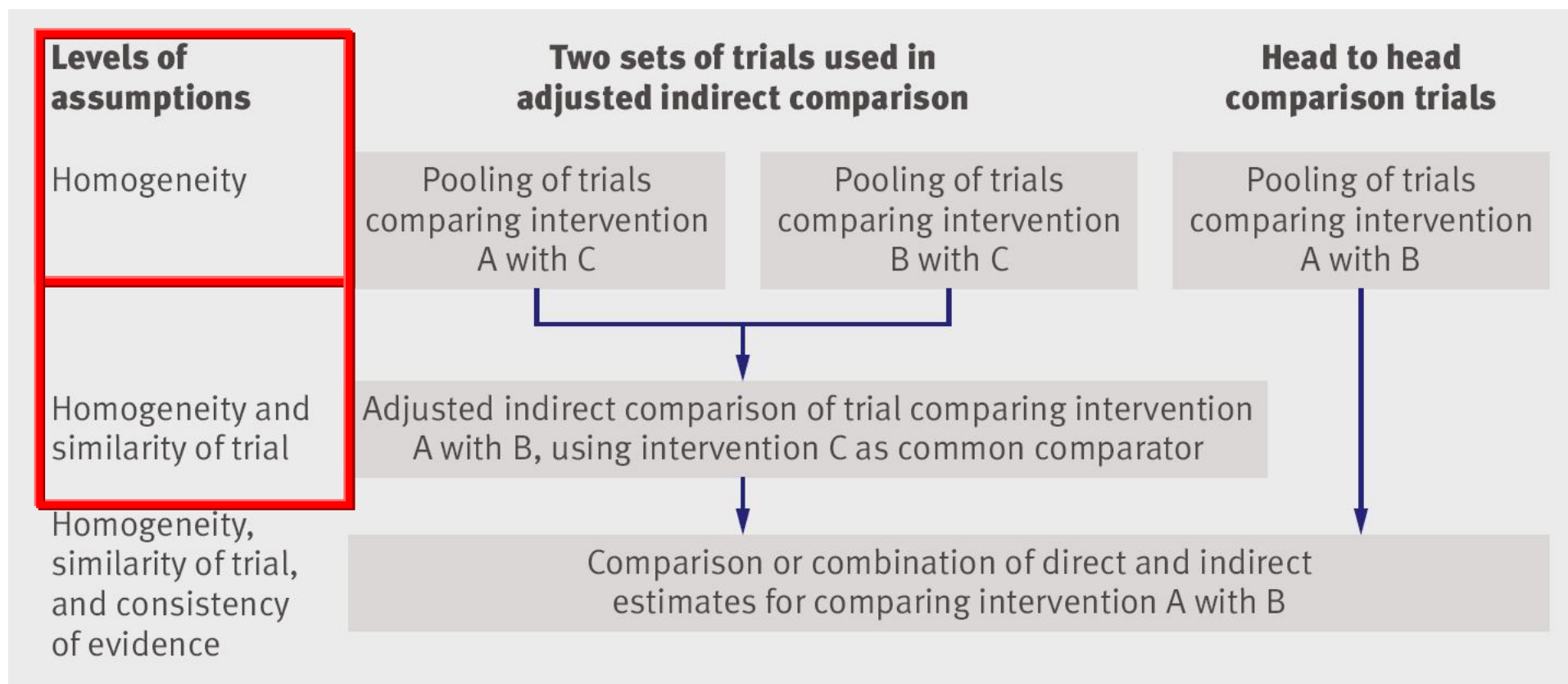


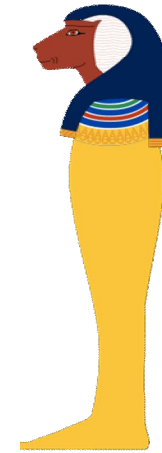
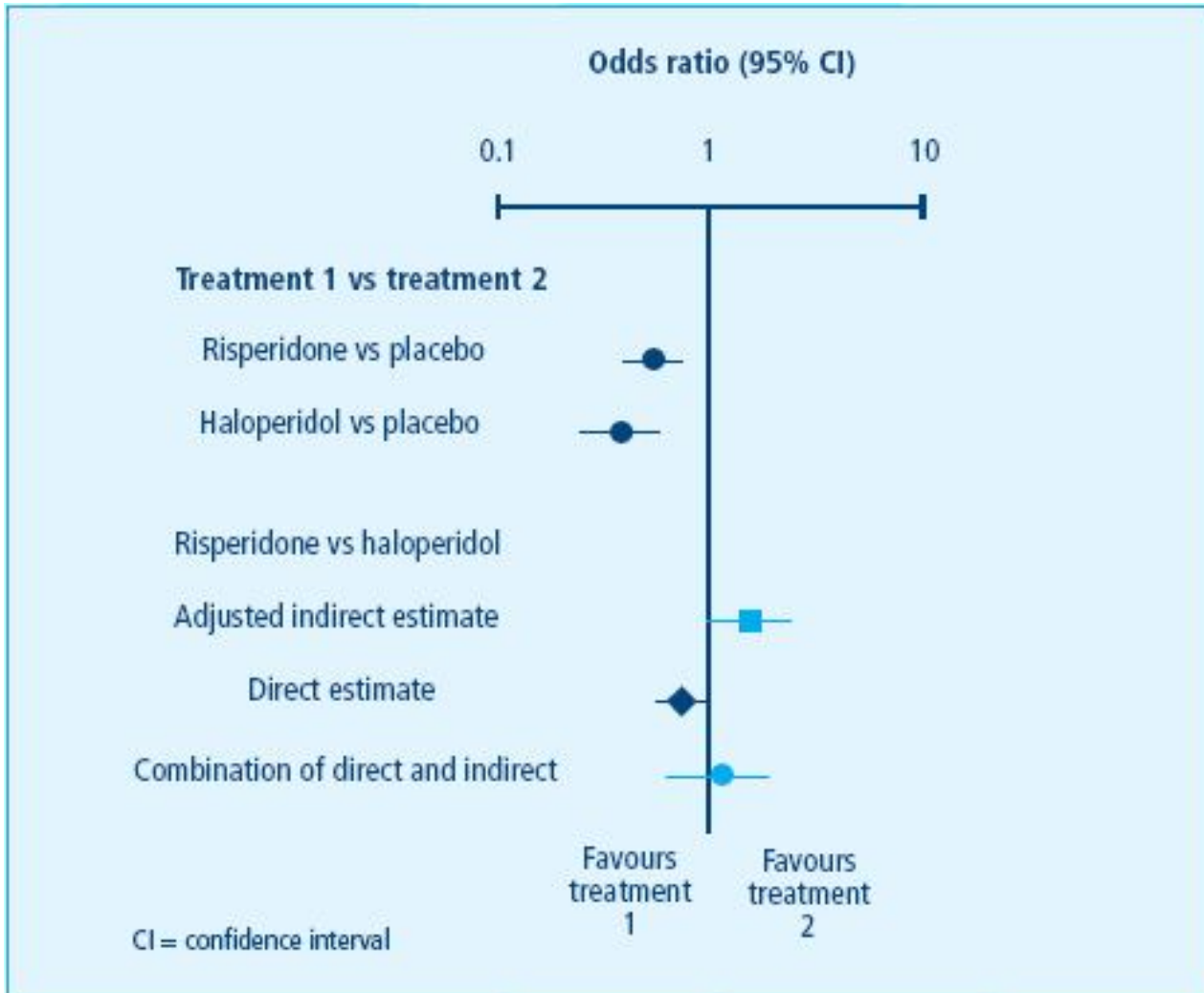
Documento de apoyo

# **BORRADOR DE LISTA DE COMPROBACIÓN DE COMPARACIONES INDIRECTAS (CI)**



## Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews





**Consistencia**

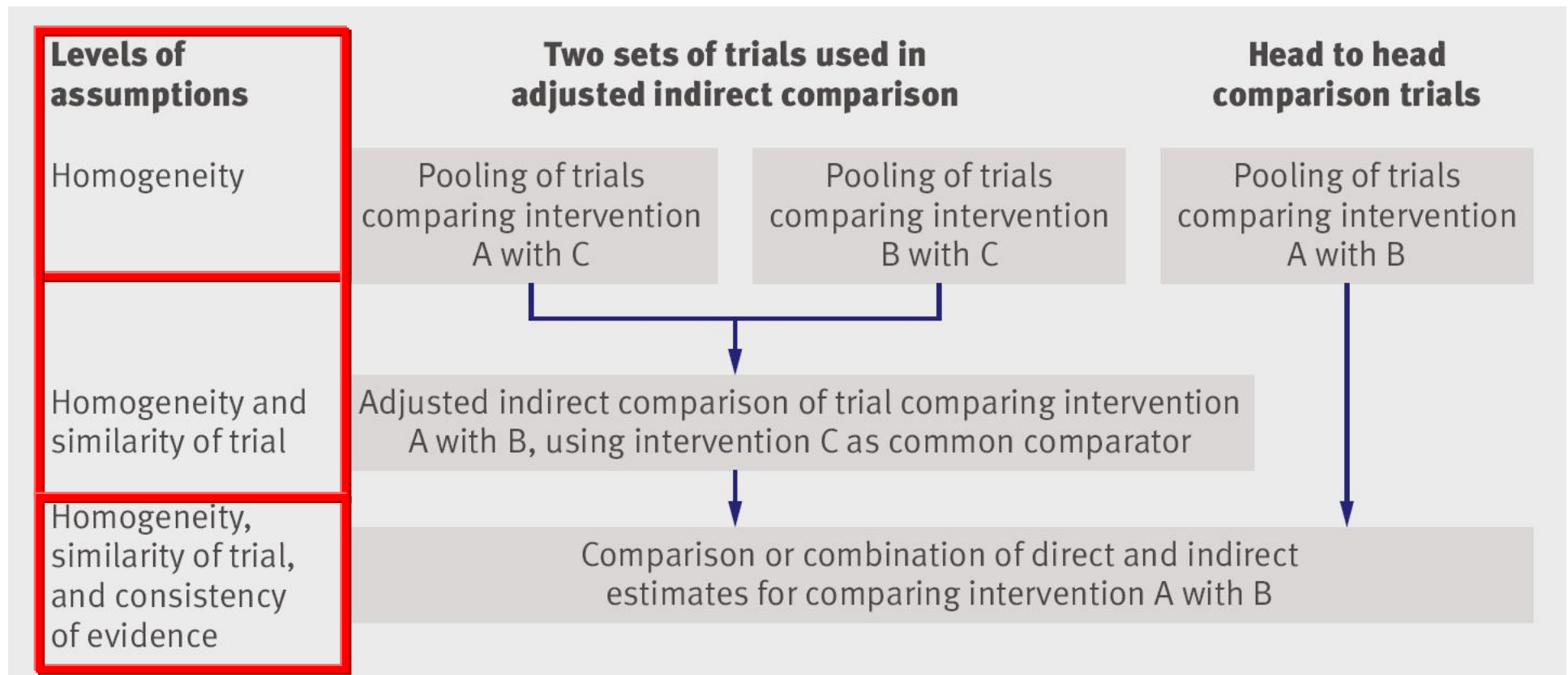




trans-ethnic

Edad, comorbilidades...

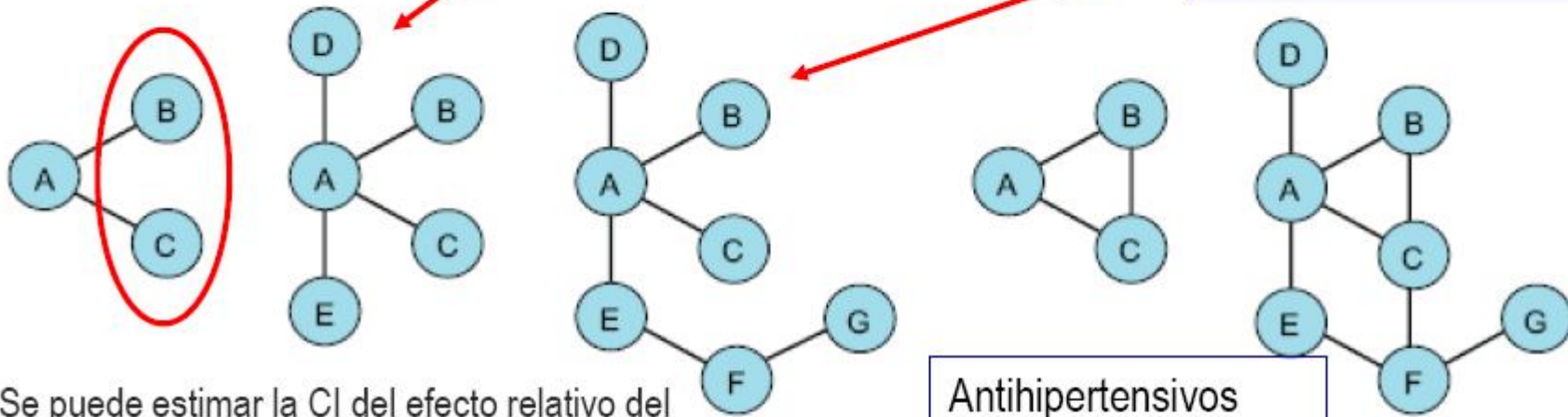
## Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews



# ¿Cómo se hacen?

Ej. Bifosfonatos en osteoporosis. 4 bifosfonatos distintos en ECAS vs placebo (mismo comparador)

Antifúngicos en Infección sistémica, no mismo comparador, pero todas conectadas



Se puede estimar la CI del efecto relativo del tratamiento B vs. C ajustada en A, a partir de AB y AC

Antihipertensivos

Closed loops in network: combination of direct and indirect evidence

**Anchored Indirect Treatment Comparison**  
(or 'adjusted' ITC)

**Mixed Treatment Comparison**

**Network meta-analysis**

(>2 studies in network)

# Método Bucher (CI ajustadas)



- Utilización del programa ITC (Indirect Treatment Comparisons, disponible gratuitamente en la red) desarrollado por la agencia canadiense de evaluación de nuevas tecnologías.

**Indirect Treatment Comparisons**

**Effect measure:**

- Relative Risk (RR)
- Odds Ratio (OR)
- Risk Difference (RD)
- Mean Difference (MD)
- Hazard Ratio (HR)

**Number of Treatments:**

	Estimate	95% LCL	95% UCL	Reverse
(1,2)				<input type="checkbox"/> ▼
(2,3)				<input type="checkbox"/> ▼
(3,4)				<input type="checkbox"/> ▼
(4,5)				<input type="checkbox"/> ▼
(5,6)				<input type="checkbox"/> ▼
(6,7)				<input type="checkbox"/> ▼
(7,8)				<input type="checkbox"/> ▼
(8,9)				<input type="checkbox"/> ▼
(9,10)				<input type="checkbox"/> ▼

**Calculate**

**Indirect Estimate: Treatments (1,k)**

**Effect measure:**

**Estimate:**

**95% confidence interval:**

LCL

UCL

**Test of association:**

**Clear**   **Save**   **Open**   **Exit**

# Impacto económico

- Numerosos grupos de fármacos innovadores no presentan CCII (Anti-TNF, Mab cáncer de colon, antiagregantes, ACOs...)
- Posibilidad de establecer ATEs y selección competitiva de fármacos
- También fármacos tradicionales de gran consumo (estatinas, antidepresivos)

# Hospital U. Virgen del Rocío

	<u>% Ahorro</u>
■ Heparinas de BPM	80-100
■ Antieméticos 5-HT3	60-80
■ Factores Eritropoyéticos	40-60
■ Contrastes yodados no iónicos	40-60
■ G-CSF	30-40
■ Interferón alfa pegilado	30-50
■ IBP intravenosos	40-60
■ Agalsidasa alfa y beta	20-25
■ Equinocandinas	20-30

# Conclusiones

- Las comparaciones indirectas permiten aportar evidencia en aquellos casos en los que las comparativas directas son no existentes
- La semejanza en la población analizada es una característica fundamental y necesaria en las CI
- La CI naives e informales no son suficientes para establecer conclusiones válidas
- Las CI permiten estrategias en las políticas de selección de medicamentos con importantes repercusiones en gestión económica





Lectura crítica de  
comparaciones indirectas

La lectura crítica de estudios de comparaciones indirectas requiere que se tengan en cuenta tres aspectos generales:

¿Es **válida** esta comparación indirecta?

¿Cómo se **evalúan y comparan** los resultados?

¿Ayudarán los resultados a establecer una decisión terapéutica para **nuestra población**?

## ORIGINAL ARTICLE

# Dabigatran and rivaroxaban for prevention of venous thromboembolism – systematic review and adjusted indirect comparison

Y. K. Loke and C. S. Kwok

*School of Medicine, Health Policy and Practice, University of East Anglia, Norwich, UK*

3 preguntas clave + análisis en detalle

FIABILIDAD ALTA

FIABILIDAD ACEPTABLE

FIABILIDAD DUDOSA

FIABILIDAD BAJA