



EDITORIAL

Cuidado Con Las Comparaciones Indirectas: A Proposito De Los Nuevos Anticoagulantes Orales

‘‘Be careful with indirect comparisons: The case of the new oral anticoagulants’’

Luis Lizán*

Outcomes'10, Universitat Jaume I, Castellón, España

Estamos en una nueva fase de la terapia anticoagulante oral. La warfarina y el acenocumarol que han ejercido prácticamente el monopolio durante los últimos 50 años en la prevención del tromboembolismo debido a la fibrilación auricular de origen no valvular (FANV), están cediendo el paso a los nuevos anticoagulantes orales (ACO). Estos fármacos poseen unas cualidades prometedoras de las que podrían beneficiarse un buen número de pacientes¹. En estos momentos, disponemos de dos fármacos en el mercado nacional (dabigatran y rivaroxaban) que cuentan con las mejores evidencias disponibles basadas en sendos ensayos clínicos aleatorizados (RE-LY y ROCKET, respectivamente). Además, contamos con otra molécula –apixabande características similares (ensayo ARISTOTLE) que ya está autorizada y pendiente de su próxima comercialización.

Los ensayos mencionados demuestran mejorías significativas en la prevención de los episodios tromboembólicos. No obstante, más allá de su aparente efecto de clase existe la tentación de valorar las diferencias entre ambos fármacos con estudios que modelizan el curso de la enfermedad y que realizan una serie de asunciones que deben controlarse adecuadamente y que en ocasiones originan sesgos. La validez de las comparaciones indirectas depende en gran medida de las asunciones realizadas: similitud entre ambas poblaciones, homogeneidad entre ensayos, consistencia, interpretación... Y el incumplimiento de estas premisas puede provocar resultados sesgados, tal y como reiteradamente se insiste en la bibliografía^{2,3}. Tomemos como

ejemplo la revisión de Song et al⁴, en la que realizan una evaluación empírica acerca de la validez de comparaciones directas frente a indirectas: refieren discrepancias significativas entre las valoraciones así como un discreto acuerdo entre las conclusiones estadísticas de las comparaciones directas e indirectas ($k=0.51$), y muestran como los resultados de las comparaciones directas e indirectas no siguen el mismo sentido que los metaanálisis, es decir, no son consistentes. Por lo tanto, se recomienda no tomar decisiones en base a las diferencias entre las estimaciones, sino teniendo en cuenta la similitud de los participantes en los ECAs y la comparabilidad de las intervenciones. En el mismo sentido, Marrugat J et al⁵, desaconsejan las comparaciones indirectas cuando las características de los pacientes son inadecuadas y alertan a la comunidad científica para que tome una actitud más activa evitando este tipo de análisis.

Una reciente evaluación económica de dabigatran frente a rivaroxaban adapta un modelo de Markov previo en el entorno de Canadá⁶ y realiza una comparación indirecta de tratamientos como fuente de información clínica. ¿Podemos suponer, basándonos en la metodología utilizada, que los resultados ofrecen dudas razonables? En primer lugar, diversos autores han manifestado reiteradamente sus reservas acerca de los resultados canadienses^{7,8} (similares a los españoles) debido entre otros, al diferente diseño de los estudios (abierto en RE-LY frente a doble ciego en ROCKET), a las evidentes discrepancias en gravedad de los pacientes en ambos ECAs y las diferencias en el tiempo en rango terapéutico de los participantes.

Parece dudoso comparar dos ensayos en los que uno tiene un diseño abierto y el otro es un doble ciego. El ensayo doble ciego es el «gold standard» para la evidencia clínica puesto

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lizan@outcomes10.com

que las decisiones terapéuticas y el reporte de los resultados es menos probable que estén sesgados. Estamos comparando pues, datos recogidos de maneras diversas, y con una rama con más posibilidades de incluir errores. En segundo lugar, los pacientes del ROCKET tienen un riesgo más alto de ictus ($\text{CHADS}_2 = 3,1$) mientras que en los del RE-LY es de 2,1. Esto implica que los pacientes en el primero de los ensayos presentan más comorbilidades y, por lo tanto, más dificultad en mantener el INR a un nivel correcto que la población del RE-LY. En concreto, el tiempo en rango terapéutico (TTR) del ROCKET fue del 55% frente al 65% del RE-LY. Para intentar minimizar estas diferencias, los autores ajustan el TTR de los dos ensayos basándose en una cohorte de pacientes anticoagulados seguida durante 5 años, y establecen cuál es la odds ratio para un cambio del 10% en el TTR⁹. Este ajuste plantea dudas, ya que la influencia potencial que ejerce el manejo de la warfarina sobre los nuevos ACOs no es homogénea, de forma que cuando los eventos registrados en el ROCKET y RE-LY se estratifican en base a la proporción relativa de pacientes en un centro con un determinado TTR (TTR_c), las reducciones de riesgo relativo para rivaroxaban permanecen estables, mientras que con dabigatran⁶ los efectos se incrementan a medida que disminuye el TTR¹⁰. Por lo tanto, no parece adecuado realizar una comparación indirecta ajustando el TTR del ROCKET al RE-LY, puesto que si hemos concluido que los efectos de rivaroxaban permanecen estables a pesar del TTR (a diferencia de dabigatran), estamos infravalorando la eficacia del primero.

Resultan llamativos en el estudio canadiense⁷ las escasas variables de resultado estadísticamente significativas. En este sentido, también apunta el NICE en su informe final para rivaroxaban¹¹ que el meta-análisis en red contiene intervalos de confianza muy amplios que hace que los resultados de eficacia estimados estén sujetos a un grado considerable de incertidumbre y, debido a la heterogeneidad de los estudios, el Comité muestra su preocupación acerca de la validez de los resultados. El meta-análisis contenía 18 estudios: uno comparando rivaroxaban con warfarina, siete comparando aspirina con placebo o control, ocho comparando warfarina con aspirina, uno comparando un antagonista de la vitamina K con clopidogrel más aspirina y uno comparando dabigatran con warfarina (RE-LY).

Los resultados del análisis determinístico del estudio canadiense **Error! Bookmark not defined.** son realmente ilustrativos de las diferencias encontradas en la evaluación económica. En el modelo canadiense los costes totales para el paciente con dabigatran son de \$59,613/paciente y para el rivaroxaban de \$59,766/paciente, lo que representa una diferencia de \$153. En el modelo español y en el caso base, el coste medio para dabigatran es de 12,931€/paciente y para rivaroxaban de 12,963€, lo cual solo representa una diferencia de 32€. Si tenemos en cuenta las dudas planteadas previamente, el análisis de sensibilidad puede ofrecer valores muy diferentes y en sentido opuesto al caso base. Es importante remarcar también el hecho de que en ninguno de los ECAS originales se emplean instrumentos para valorar las utilidades. La fuente es la revisión de la literatura y en el modelo español se adaptan directamente los valores del estudio original, lo que puede suponer otro sesgo importante.

Existen más datos que hacen aflorar las incertidumbres de este tipo de análisis. Siguiendo con los nuevos ACOs, llama la

atención la poca consistencia de los resultados de las comparaciones indirectas con las de los análisis coste-efectividad que se realizan de forma independiente para cada tipo de fármaco. En el caso de dabigatran⁶ en el entorno español, cuando se compara frente a warfarina con los datos del estudio RE-LY y con un modelo de Markov propio, la RCEI es de 17.581€ y de 14.118€ cuando se toma en consideración el patrón de prescripción habitual de nuestro país. En el caso de rivaroxaban comparado frente a acenocumarol¹² con los datos del estudio ROCKET y con otro modelo de Markov, la RCEI es de 11.274€ y de 3.986€ con el patrón de prescripción habitual. Es interesante, en este último estudio, como disminuye la RCEI hasta los 2.144€ cuando se analiza un subgrupo de pacientes de especial atención para los ACOs, según los criterios y recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos¹, como son los pacientes con mal control de INR. Como se puede comprobar, estos números son claramente diferentes de los que ofrece la comparación indirecta.

Es necesario contrastar además como la bibliografía es prudente en las conclusiones sobre estas comparaciones indirectas. La Agencia Canadiense¹³ (CADTH) concluyó que existe una considerable incertidumbre sobre la comparación indirecta de los diferentes ACOs debido a la heterogeneidad de los grupos, no subsanable por la metodología utilizada y, por consiguiente, los resultados de la modelización económica deberían tomarse como inciertos. Rasmussen et al¹⁴, realizaron una comparación indirecta de los tres nuevos ACOs y establecieron que este tipo de metodología presenta unas limitaciones inherentes que pueden detectarse ya en el análisis previo de las poblaciones a estudio y que únicamente deben servir como generación de hipótesis para los ensayos «head to head». Harenberg et al⁸ revisaron las cuatro comparaciones indirectas realizadas hasta el momento en la literatura y ultimaron que los trabajos presentan unas limitaciones similares en su metodología y que todas subrayan la relevancia de los nuevos ACOs y el beneficio sustancial que presentan tanto en su eficacia como en la seguridad frente a las antivitaminas K. En general, los autores de los estudios parecen afirmar que hay más similitudes que diferencias entre los fármacos, tal y como ha reflejado previamente Mega¹⁵, y apuntan que debido a las limitaciones estadísticas de las comparaciones, las diferencias encontradas carecen de la robustez necesaria para indicar un determinado tratamiento frente a otro¹⁶.

En definitiva, hay que hacer una llamada a la cautela sobre los resultados de las comparaciones indirectas y su interpretación. Sería necesario un examen exhaustivo de las condiciones que comporta cada ensayo clínico para comprobar si se puede realizar una comparación indirecta entre diferentes trabajos, porque en muchas ocasiones el voluntarismo no deja apreciar diferencias en los diseños que hacen cuestionable su ejecución.

Financiación

El autor declara haber recibido financiación parcial para la elaboración de este artículo por parte de Bayer Pharma, así como ayudas en su institución en los últimos cinco años para informes y estudios por parte de Bayer Pharma, Boehringer Ingelheim y Pfizer.

Bibliografía

1. Criterios y recomendaciones generales para el uso de nuevos anticoagulantes orales en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Informe de Utilidad Terapéutica (UT/V1/16052012). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
2. Donegan S, Williamson P, Gambkle C, Tudur-Smith C. Indirect comparisons: a review of reporting and methodological quality. *Plos One* 2010; 5(11): e11054.
3. Ioannidis JP. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. *BMJ*. 2006;368:1470–2.
4. Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ*. 2003;326:472.
5. Marrugat J, Vila J, Elosua R. ¿Es apropiada la comparación de resultados de ensayos clínicos con un fármaco en común? *Rev EspCardiol*. 2013;66:145–54.
6. González-Juanetey JR, Alvarez-Sabin J, Lobos JM, Martínez-Rubio A, Reverter JC, Oyagüez I, González-Rojas N, Becerra V. *Rev EspCardiol*. 2012;65:901–10.
7. Testa L, Lanotte S, Pizzocri S, Casavecchia M, Latini RA, Agnifilli M, Bedogni F. The new era of oral anticoagulation: the «fingerpointing to the moon is not the moon». *Q J Med* doi: 10.1093/qjmed/hcs225.
8. Harenberg J, Marx S, Wehling. Head to head or indirect comparisons of the novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: what's next? *ThrombHaemost*. 2012;108:407–9.
9. Jones M, McEwan P, LI Morgan C, Goodfellow J, Currie CJ. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. *Heart*. 2005;91:472–7.
10. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, Alings M, Flather M, Franzosi MG, Pais P, Dans A, Eikelboom J, Oldgren J, Pogue J, Reilly PA, Yang S, Connolly SJ, RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalised ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*. 2010;376:975–83.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence. Rivaroxaban for the prevention of stroke and systemic embolism in people with atrial fibrillation. Final appraisal determination. 2012 March.
12. Restovic G, Carcedo D, McLeod EJ, Guillermin ALG, Evers T. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus acenocumarol in the stroke prevention in patients with non-valvular atrial fibrillation in the Spanish setting. *Value in Health*. 2012;15:A375.
13. CADTH Therapeutic Review. New oral anticoagulants for the prevention of thrombotic events in patients with atrial fibrillation June. 2012.
14. Rasmussen LH, Larsen TB, Graungaard T, Skjoth F, Lip GYH. Primary and secondary prevention with new oral antocoagulant drugs for stroke prevention in atrial fibrillation: indirect comparison analysis. *BMJ* 2012; 345:e7097 doi: 10.1136/bmj.e7097.
15. Mega JL. new era for anticoagulation in atrial fibrillation *N Engl J Med*. 2011;365:1052–3.
16. Cannon CHP, Coolí P. Danger ahead: match out for indirect comparisons. *JACC*. 2012;60:747–8.