

CARTA A LA DIRECCIÓN

MODELOS FARMACOECONÓMICOS DE SIMULACIÓN, METAANÁLISIS Y PATROCINIO DE LA INDUSTRIA

Ferrán Catalá-López (1,2,3).

(1) Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC). Valencia. España.

(2) Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud. Valencia. España.

(3) División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid. España.

Las opiniones expresadas en esta carta son responsabilidad del autor, por lo que no reflejan necesariamente el punto de vista de los organismos en los que trabaja o colabora.

En el número 6 de 2012 de la Revista Española de Salud Pública se publicó un trabajo que analiza el impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud (SNS) de la prevención del tromboembolismo venoso con apixabán (y otros anticoagulantes como dabigatrán, rivaroxabán, enoxaparina, fondaparinux, otras heparinas y warfarina) en pacientes operados de una artroplastia de cadera o rodilla¹. Los autores, utilizando un modelo teórico de simulación, concluyen que “la introducción de apixabán reducirá los episodios de tromboembolismo venoso tras las artroplastias de cadera y rodilla sin generar un aumento en el presupuesto del SNS”. Para ello utilizan datos de eficacia y/o seguridad comparada procedentes de un metaanálisis en red (network meta-analysis) publicado previamente por Cohen et al², reafirmando que “[...] los datos de eficacia y de efectos adversos se han obtenido de un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados, lo que proporciona el máximo nivel de

evidencia a ese respecto”. Aunque coincido con los autores en el valor científico de las revisiones sistemáticas y los metaanálisis, creo que es necesario comentar algunos problemas que pueden afectar a la validez de las estimaciones presentadas así como otros aspectos relacionados con la objetividad y con los conflictos de interés ya que, como se puede observar, ambos trabajos^{1,2} fueron patrocinados por Pfizer y Bristol-Myers Squibb, los laboratorios titulares de la autorización de comercialización de apixabán en la Unión Europea.

En primer lugar, hay que reconocer que la industria colabora en el avance del desarrollo de la evidencia científica y tiene un papel importante en la difusión del conocimiento. Se sabe que las compañías, legítimamente, dedican una importante cantidad de sus presupuestos a actividades de promoción (por ejemplo, a través de las publicaciones científicas) con el objetivo de dar a conocer las bondades de sus productos. Igualmente, también son conocidas las relaciones entre clínicos, empresas de consultoría e industria, donde suele ser norma habitual que las compañías fomenten la publicación de los resultados que favorecen a sus productos^{3,4}. Sin

Correspondencia
Ferrán Catalá-López
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Parque Empresarial “Las Mercedes”
Edificio 8, 1ª planta
C/ Campezo, 1. 28022 Madrid
Correo electrónico: ferran_catala@hotmail.com

embargo, parecería más positivo que los estudios financiados por la industria presentaran los resultados objetivamente y que las interpretaciones que puedan afectar a la salud pública se establezcan con el rigor deseable. En este sentido, hay que comentar que la fuente de información empleada por los autores¹ (el metaanálisis en red) viene siendo utilizada (cuando la evidencia directa entre tratamientos es inexistente o limitada) para obtener una aproximación a los efectos relativos de diversos tratamientos a partir de comparaciones indirectas. En el trabajo en cuestión¹ se echa en falta explorar la incertidumbre en relación al efecto de los tratamientos y mencionar los supuestos que deben adoptarse para establecer comparaciones indirectas⁵⁻⁷. Fundamentalmente, la validez de las comparaciones indirectas depende de la calidad de los estudios individuales, la variabilidad entre estudios y de los sesgos de información y publicación (incluido el de patrocinio)⁵. Cuando es posible estimarla, la evidencia indirecta procedente de un metaanálisis en red es exploratoria y requiere emitir sobre ella la asunción de transitividad (es decir, si un fármaco A es mejor que B, y B es mejor que C, entonces se asume que A es mejor que C) y de consistencia (grado de acuerdo entre la evidencia directa e indirecta). También es posible hablar de transitividad y consistencia cuando los diferentes estudios son comparables por no diferir en la distribución de factores modificadores del efecto (por ejemplo dosis utilizadas, procedimientos quirúrgicos, medidas de resultados, gravedad de los pacientes, tiempo de seguimiento, etc.). Teniendo en cuenta que los autores no comentan ninguno de estos aspectos, me parece importante mencionarlos, ya que análisis similares a los publicados^{1,2}, aunque con mayor nivel de detalle al presentado en el artículo, fueron presentados por Pfizer y Bristol-Myers-Squibb al *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido, con objeto de apoyar la financiación de apixabán con cargo a fondos públicos⁸. En el informe se comenta que se

examinó la eficacia clínica de apixabán en comparación con rivaroxabán, dabigatrán y fondaparinux a través de diferentes metaanálisis en red con comparaciones indirectas, entre otras fuentes de información y comparaciones. A diferencia de la publicación¹, pone de manifiesto la incertidumbre asociada a los resultados (con amplios intervalos de confianza), se identificaron inconsistencias en algunos resultados entre las comparaciones directas e indirectas y se concluyó que “en base a la evidencia presentada no fue posible estimar la eficacia relativa de apixabán en comparación con rivaroxabán, dabigatrán o fondaparinux”⁸.

Como ya se ha puesto de manifiesto anteriormente^{9,10}, los estudios sobre fármacos promovidos por la industria deberían ser leídos con cautela, ya que suelen ser menos transparentes, son poco receptivos acerca de las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos y tienden a presentar conclusiones más favorables^{9,11}. En mi opinión, clínicos, profesionales e investigadores de la salud pública deberíamos ser capaces de hacer una lectura crítica de los resultados de este tipo de trabajos, especialmente cuando los patrocinadores y los autores del estudio tienen un claro interés directo en los resultados presentados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez Arrayas I, Suárez Fernández C, Gómez Cerezo JF, Betegón Nicolás L, de Salas-Cansado M, Rubio-Terrés C. Impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de la prevención del tromboembolismo venoso con apixabán en pacientes sometidos a artroplastia total de rodilla o cadera. *Rev Esp Salud Pública*. 2012;86:601-12.
2. Cohen A, Drost P, Marchant N, Mitchell S, Orme M, Rublee D, Simon TA, Sutton A. The efficacy and safety of pharmacological prophylaxis of venous thromboembolism following elective knee or hip replacement: systematic review and network meta-analysis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:611-27.
3. Peiró S, Ortún Rubio V, Meneu R, García-Altés A, Ridao M, Bernal Delgado E. Research and advertisement. Differences in the effectiveness of alendronate according to risk groups. *Aten Primaria*. 2001;27:528-30.

4.Catalá-López F, Alonso-Arroyo A, Aleixandre-Benavent R, Rídao M, Bolaños M, García-Altés A, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S. Coauthorship and institutional collaborations on cost-effectiveness analyses: a systematic network analysis. *PLoS One*. 2012;7:e38012.

5.Catalá-López F, Tobías A. Clinical evidence synthesis and network meta-analysis with indirect-treatment comparisons. *Med Clin (Barc)*. 2012. doi:pii: S0025-7753(12)00802-0. 10.1016/j.medcli.2012.09.013.

6.Catalá-López F, Tobías A. Evidencia clínica procedente de comparaciones indirectas y mixtas: algunas consideraciones prácticas. *Farm Hosp*. 2012;36:556-58.

7.Catalá-López F. Evaluación del efecto de los tratamientos utilizando comparaciones indirectas. *Rev Esp Cardiol*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2012.09.015>

8.National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Apixaban for the prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement in adults. NICE technology appraisal guidance 245. London: NICE; 2012. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13648/57895/57895.pdf>

9.Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006;333:782.

10.Bell CM, Urbach DR, Ray JG, Bayoumi A, Rosen AB, Greenberg D, Neumann PJ. Bias in published cost effectiveness studies: systematic review. *BMJ*. 2006;332:699-703.

11.Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, Busuico OA, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:MR000033.