



## CURSO: REVISIONES SISTEMÁTICAS CON METAANÁLISIS EN RED Y COMPARACIONES INDIRECTAS: REVISIÓN CRÍTICA DE LOS TRATAMIENTOS PARA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

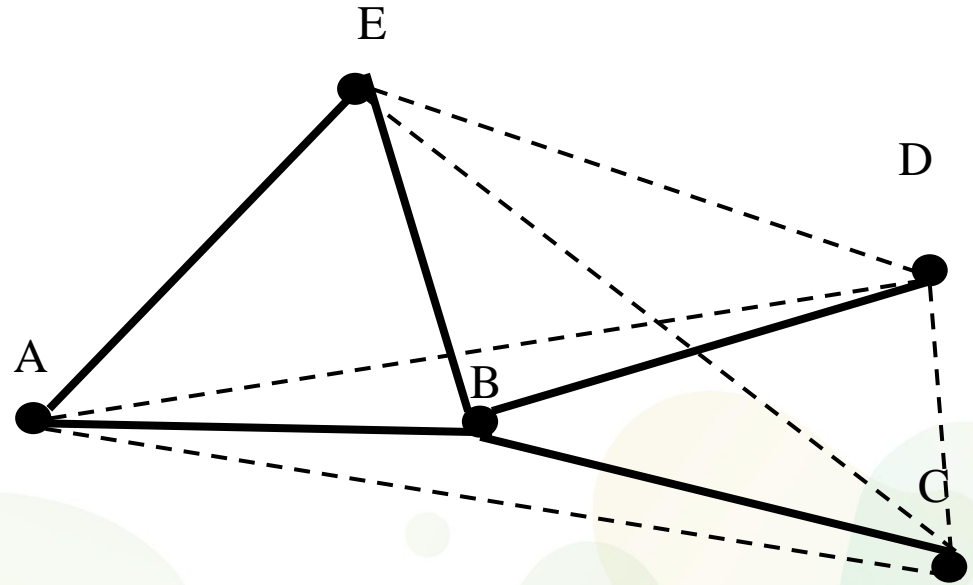
Revisiones sistemáticas, comparaciones indirectas,  
metaanálisis en red. Claves para su análisis y lectura crítica

### Metaanálisis en red

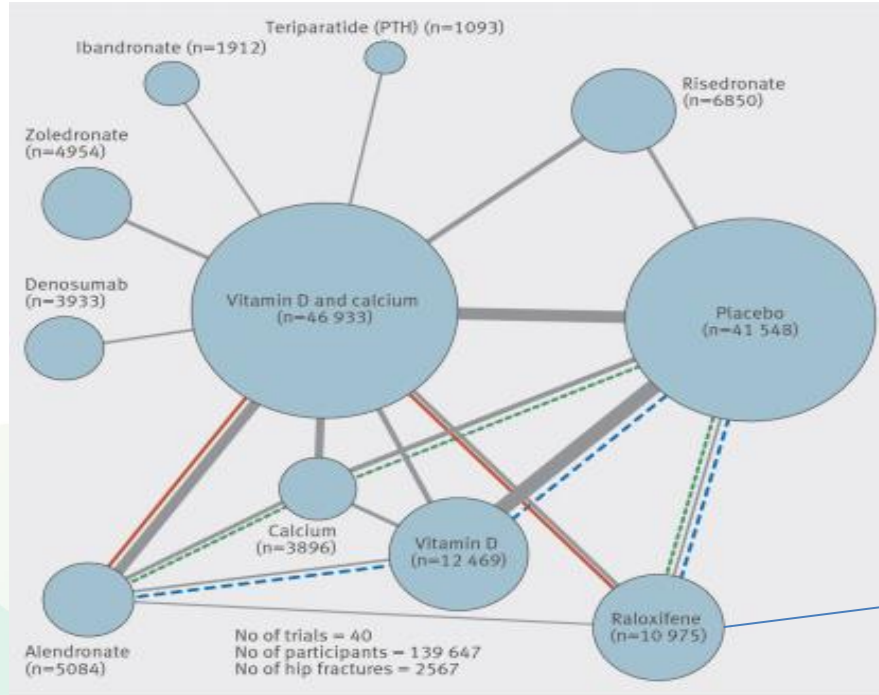
**ANA ORTEGA ESLAVA**

*Clínica Universidad de Navarra / Directora. S. de Farmacia /  
Grupo GENESIS-SEFH*

# Meta-análisis en red



analizar toda la evidencia de manera conjunta



A

B

C

D

*Puhan MA et al. BMJ 2014;349:g5630*

- ✓ Cuando hay más de 3 alternativas y más estudios
- ✓ **Estiman la diferencia entre dos tratamientos con toda la información de la red**
- ✓ Requieren, en general, programas más complejos
- ✓ Pueden utilizar métodos bayesianos o frecuentistas
- ✓ Los resultados de las comparaciones vienen con un intervalo de credibilidad del 95%
- ✓ Si se utilizan métodos bayesianos se puede estimar la probabilidad de cada tratamiento de ser el mejor

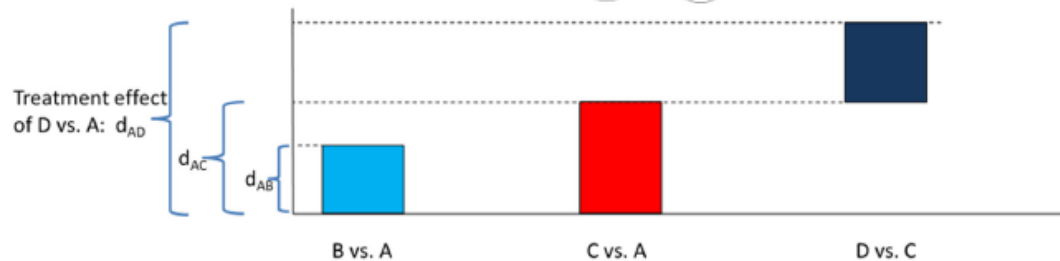
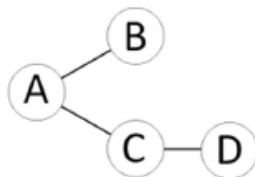
**Métodos frecuentistas:** Con los datos observados se estima el valor del parámetro (por ej. la diferencia entre dos tratamientos) con una incertidumbre (IC95%)

Se estiman valores puntuales, no se obtiene una distribución de probabilidad del parámetro

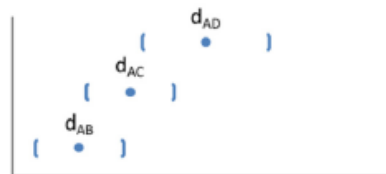
**Métodos bayesianos:** Actualizan una información a priori sobre el parámetro (ej la diferencia entre dos tratamientos) tras la observación de los datos.

**Como resultado da la distribución de probabilidad del parámetro.**

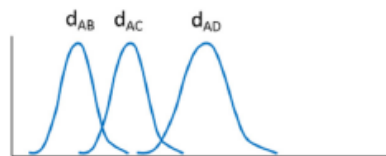
La información a priori puede ser poco informativa e influir poco en el resultado.



Results obtained within a frequentist framework:  
point estimate & 95% confidence interval



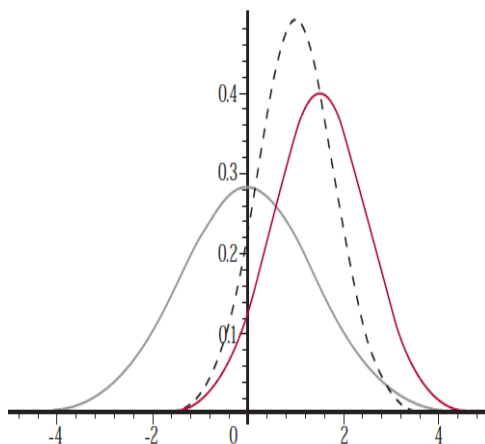
Results obtained within a Bayesian framework:  
Posterior distribution



Treatment effect relative to A

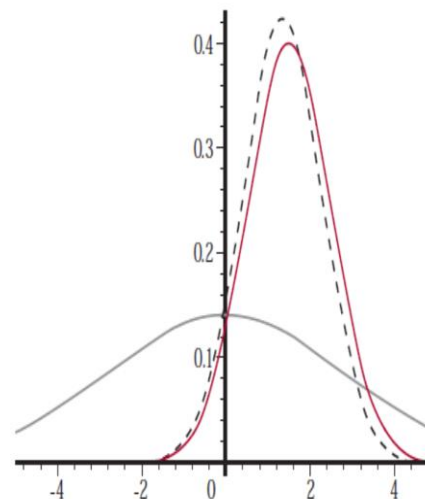
Fig. 13 – Frequentist versus Bayesian output of a network meta-analysis.

## Example of Bayes' Theorem

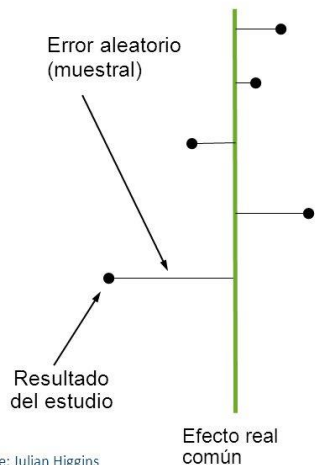


**Figure 1.** The prior distribution (grey) and information from the new data (red) are synthesized to produce the posterior distribution (black dotted).

## **FIGURE A2.** Triplot with weaker prior information.



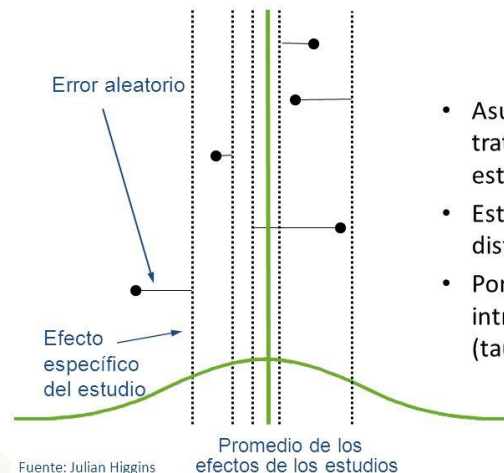
## Modelo de efectos fijos



Fuente: Julian Higgins

- Asume que todos los estudios miden un mismo efecto del tratamiento
- Estima este efecto único
- Si no hubiera error aleatorio (muestral), todos los resultados serían idénticos

## Modelo de efectos aleatorios

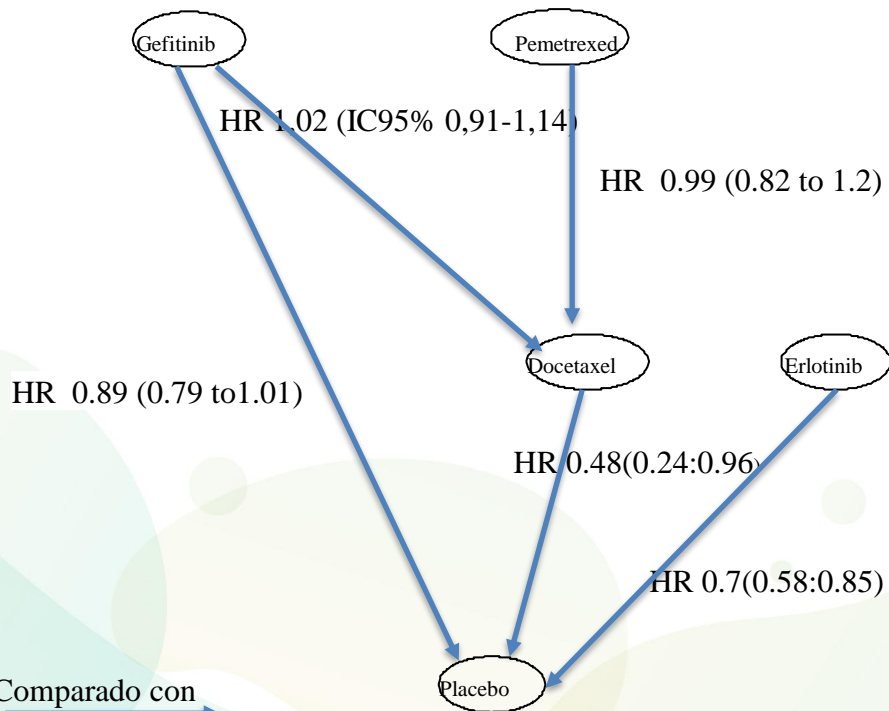


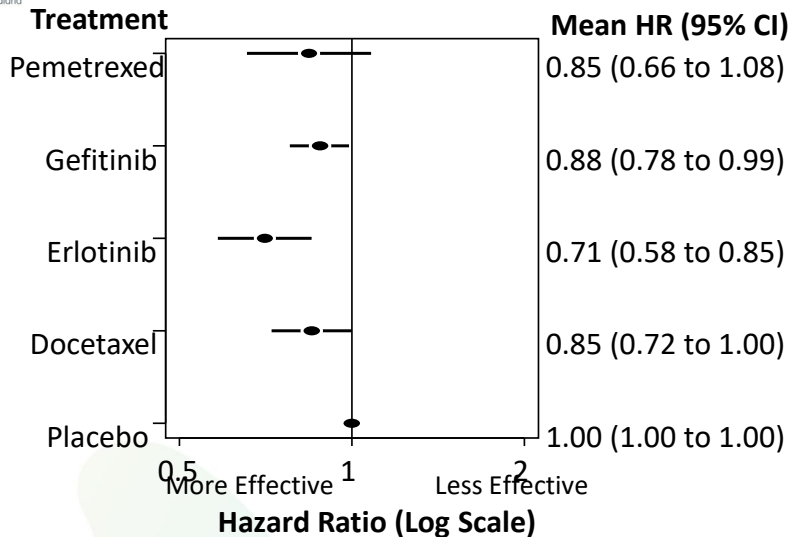
Fuente: Julian Higgins

- Asume que el efecto del tratamiento varía entre estudios
- Estima el **promedio** de la distribución de los efectos
- Pondera por la variabilidad intra-estudio y entre-estudio ( $\tau^2$ ,  $\tau^2$ )



## Ejemplo de meta-análisis en red en cáncer de pulmón no microcítico





Probability of Ranking

Ranking 1 2 3 4 5  
Most Effective Least Effective

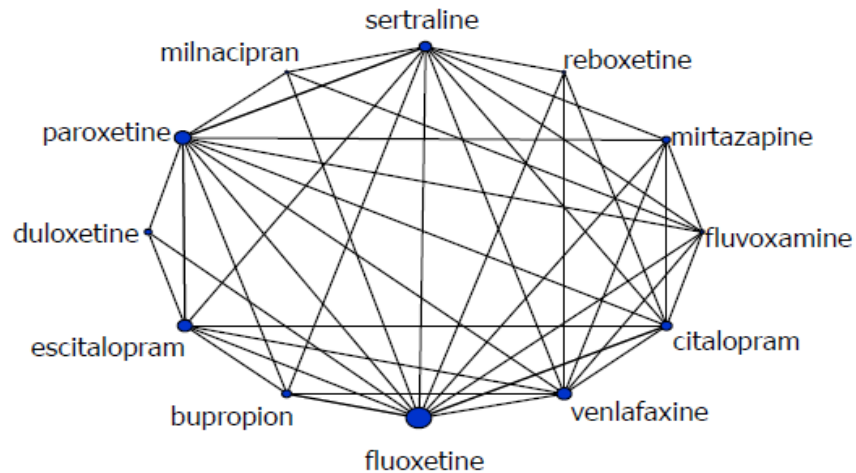
Treatment	1	2	3	4	5
Erlotinib	0.73	0.23	0.04	0.00	0.00
Pemetrexed	0.19	0.33	0.20	0.21	0.06
Docetaxel	0.05	0.30	0.36	0.27	0.01
Gefitinib	0.03	0.14	0.39	0.44	0.01
Placebo	0.00	0.00	0.01	0.08	0.92

	Placebo	Erlotinib	Gefitinib	Pemetrexed	Docetaxel
Placebo	NA	1.43 ( 1.18:1.72 )	1.14 ( 1.01:1.29 )	1.2 ( 0.92:1.52 )	1.18 ( 1:1.39 )
Erlotinib	0.7 ( 0.58:0.85 )	NA	0.8 ( 0.64:1 )	0.84 ( 0.61:1.13 )	0.83 ( 0.64:1.06 )
Gefitinib	0.88 ( 0.78:0.99 )	1.26 ( 1:1.57 )	NA	1.05 ( 0.84:1.29 )	1.04 ( 0.93:1.16 )
Pemetrexed	0.85 ( 0.66:1.08 )	1.22 ( 0.88:1.64 )	0.97 ( 0.77:1.19 )	NA	1 ( 0.82:1.2 )
Docetaxel	0.85 ( 0.72:1 )	1.22 ( 0.94:1.55 )	0.97 ( 0.86:1.08 )	1.01 ( 0.83:1.22 )	NA

**NO MIRAR SOLO EL RANKING**

Valorar diferencias estadísticamente y clínicamente significativas

## 12 new generation antidepressants



*Lancet 2009 Cipriani, Fukurawa, Salanti et al*

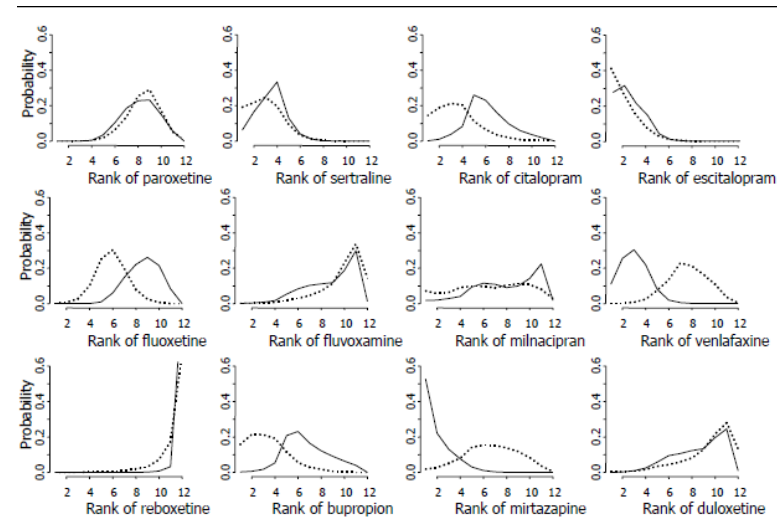
# 1. Conceptos básicos



■ Efficacy (response rate) (95% CI) ■ Comparison ■ Acceptability (dropout rate) (95% CI)

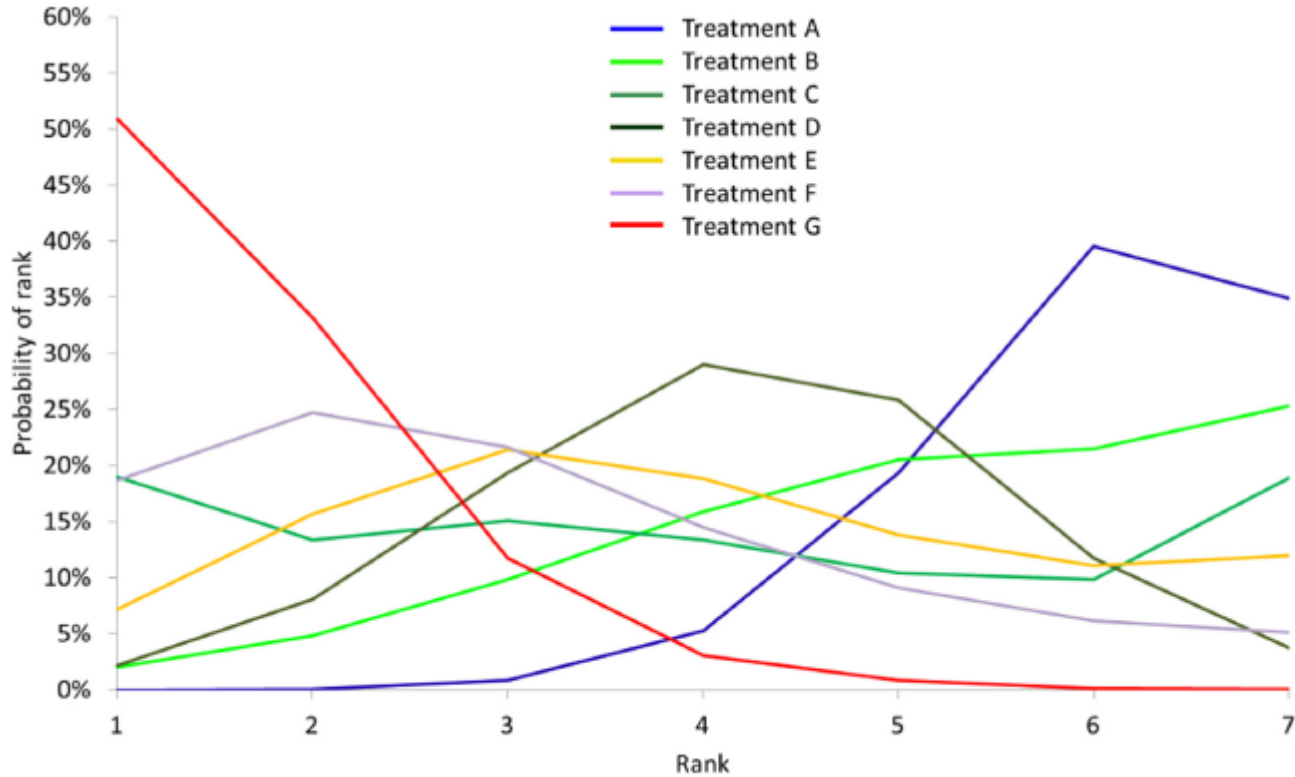
<b>BUP</b>	1.00 (0.78-1.28)	0.75 (0.55-1.01)	1.06 (0.85-1.32)	0.89 (0.74-1.08)	0.73 (0.52-1.00)	0.87 (0.58-1.24)	0.87 (0.65-1.14)	0.81 (0.65-1.00)	0.62 (0.45-0.86)	1.01 (0.82-1.27)	0.84 (0.68-1.02)
0.98 (0.78-1.23)	<b>CIT</b>	0.75 (0.55-1.02)	1.07 (0.86-1.34)	0.90 (0.73-1.09)	<b>0.73</b> (0.54-0.99)	0.87 (0.60-1.24)	0.87 (0.66-1.15)	0.81 (0.65-1.02)	<b>0.62</b> (0.45-0.84)	1.02 (0.81-1.28)	0.84 (0.67-1.06)
1.09 (0.82-1.43)	1.12 (0.82-1.44)	<b>DUL</b>	<b>1.43</b> (1.09-1.85)	1.19 (0.91-1.57)	0.98 (0.62-1.41)	1.16 (0.77-1.73)	1.16 (0.83-1.61)	1.08 (0.84-1.40)	0.83 (0.57-1.22)	<b>1.36</b> (1.01-1.83)	1.12 (0.84-1.50)
0.82 (0.67-1.01)	0.84 (0.70-1.01)	<b>0.75</b> (0.62-0.93)	<b>ESC</b>	0.84 (0.70-1.01)	<b>0.69</b> (0.50-0.94)	0.81 (0.55-1.15)	0.81 (0.62-1.07)	<b>0.76</b> (0.62-0.93)	<b>0.58</b> (0.43-0.81)	0.95 (0.77-1.19)	<b>0.78</b> (0.64-0.97)
1.08 (0.90-1.29)	1.10 (0.93-1.31)	0.99 (0.79-1.24)	<b>1.32</b> (1.12-1.55)	<b>FLU</b>	0.82 (0.62-1.07)	0.97 (0.69-1.32)	0.97 (0.77-1.21)	0.91 (0.70-1.05)	0.70 (0.52-0.92)	1.14 (0.96-1.36)	0.94 (0.81-1.09)
1.10 (0.83-1.47)	1.13 (0.86-1.47)	1.01 (0.74-1.33)	<b>1.35</b> (1.02-1.75)	1.02 (0.81-1.30)	<b>FXV</b>	1.18 (0.76-1.75)	1.10 (0.87-1.61)	0.85 (0.64-1.07)	0.85 (0.57-1.20)	<b>1.38</b> (1.03-1.89)	1.14 (0.86-1.54)
1.07 (0.77-1.48)	1.09 (0.78-1.50)	0.97 (0.62-1.38)	1.30 (1.12-1.55)	0.99 (0.76-1.31)	0.97 (0.68-1.27)	<b>MIL</b>	0.99 (0.69-1.33)	0.94 (0.68-1.21)	0.72 (0.48-1.00)	1.17 (0.84-1.72)	0.97 (0.69-1.49)
0.79 (0.72-1.00)	0.80 (0.63-1.01)	<b>0.72</b> (0.54-0.94)	0.96 (0.76-1.19)	<b>0.73</b> (0.60-0.83)	<b>0.71</b> (0.55-0.92)	0.74 (0.53-1.01)	<b>MIR</b>	0.93 (0.75-1.17)	0.72 (0.51-1.08)	1.17 (0.91-1.51)	0.97 (0.76-1.23)
1.06 (0.87-1.30)	1.08 (0.90-1.30)	0.97 (0.78-1.20)	<b>1.30</b> (1.10-1.53)	0.98 (0.86-1.12)	0.96 (0.76-1.23)	1.00 (0.74-1.33)	<b>1.35</b> (1.21-1.64)	<b>PAR</b>	0.77 (0.56-1.05)	<b>1.25</b> (1.04-1.52)	1.09 (0.88-1.24)
1.60 (1.20-2.15)	<b>1.63</b> (1.25-2.14)	<b>1.46</b> (1.05-2.02)	<b>1.95</b> (1.47-2.59)	<b>1.48</b> (1.16-1.90)	<b>1.45</b> (1.02-2.02)	<b>1.50</b> (1.09-2.15)	<b>2.03</b> (1.52-2.78)	<b>1.50</b> (1.16-1.98)	<b>REB</b>	<b>1.63</b> (1.19-2.24)	1.34 (0.99-1.83)
0.87 (0.73-1.05)	0.88 (0.73-1.07)	0.79 (0.62-1.01)	1.06 (0.88-1.27)	<b>0.80</b> (0.63-0.93)	0.79 (0.61-1.01)	0.81 (0.60-1.11)	1.10 (0.93-1.36)	<b>0.82</b> (0.69-0.95)	<b>0.54</b> (0.41-0.71)	<b>SER</b>	0.82 (0.67-1.00)
0.85 (0.70-1.01)	0.86 (0.73-1.05)	<b>0.77</b> (0.60-0.99)	1.03 (0.86-1.24)	<b>0.78</b> (0.68-0.90)	<b>0.77</b> (0.59-0.99)	0.79 (0.58-1.08)	1.08 (0.87-1.33)	<b>0.79</b> (0.67-0.94)	<b>0.53</b> (0.40-0.89)	0.98 (0.82-1.16)	<b>VEN</b>

OR>1 means the treatment in top-left is better



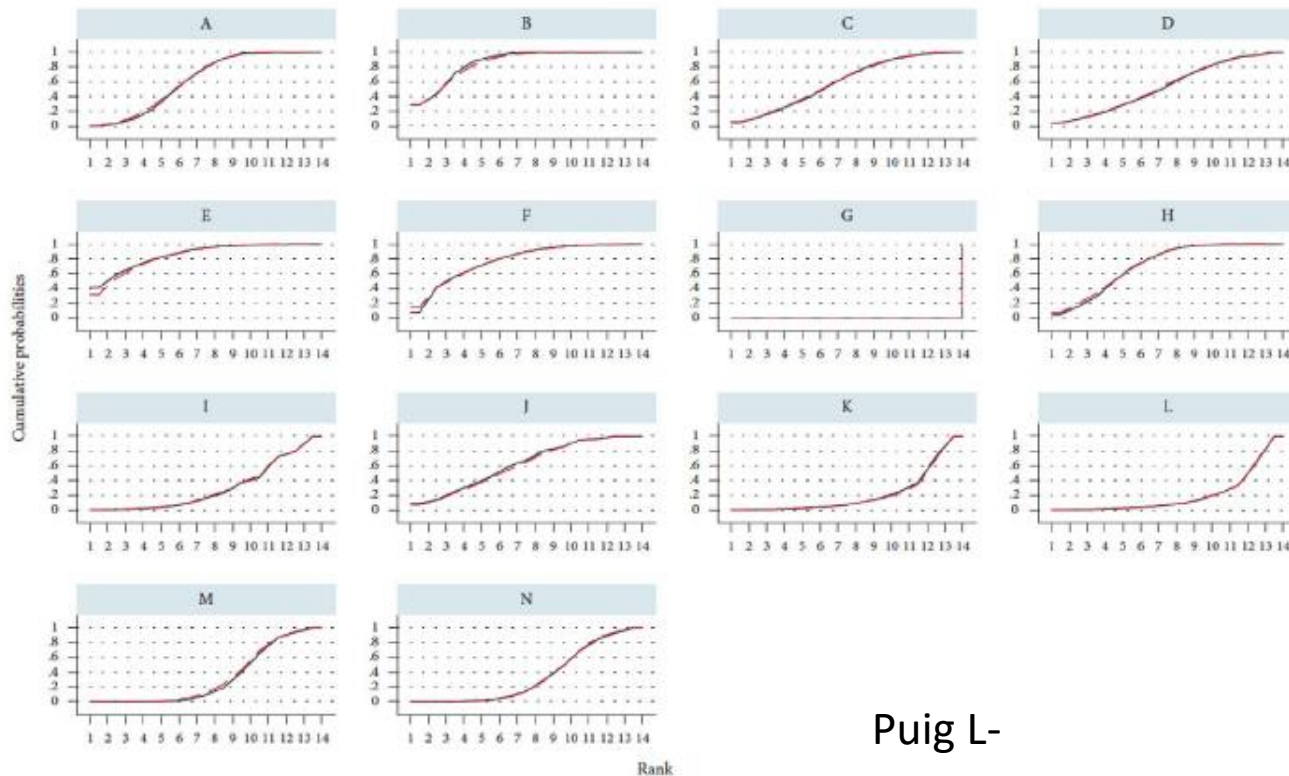
Valorar si las diferencias son **CLINICAMENTE** significativas, y no hay **SESGOS**





**Fig. 15 – “Rankograms” showing the probability for each treatment to be at a specific rank in the treatment hierarchy.**

(a) PASI 75



— Estimated probabilities  
 - - - Predictive probabilities  
 Graphs by treatment

Puig L-

SUCRA Surface Under the Cumulative Ranking  
 (media de la probabilidad de ser mejor que otro)

**Table 1** Ranking by RR (95% CI) Compared With Placebo of PASI 90 and SUCRA, Based on the Frequentist Random-Effects NMA of Sbidian et al.<sup>35</sup>

Treatment	RR PASI 90 (95% CI)	SUCRA %
Infliximab	29.52 (19.94-43.70)	88.5
Ixekizumab	28.12 (23.17-34.12)	88.3
Risankizumab	27.67 (22.86-33.49)	87.5
Bimekizumab	58.64 (3.72-923.86)	83.5
Guselkumab	25.84 (20.90-31.95)	81.0
Secukinumab	23.97 (20.03-28.70)	75.4
Brodalumab	21.96 (18.17-26.53)	68.7
Tildrakizumab	17.26 (8.27-36.05)	55.8
Ustekinumab	20.02 (13.01-30.81)	55.6
Adalimumab	13.13 (8.01-21.53)	58.1

**Table 3.** Ranking Metrics for the Hypothetical Scenarios Presented in Figure 2<sup>a</sup>

Scenario and Treatment	Ranking Metric								
	$M_i^b$	$p_{i,BV}, \%^c$	$cp_{i,2}, \%^d$	$cp_{i,3}, \%^d$	$cp_{i,4}, \%^d$	SUCRA, %	P-Score	Mean Rank	Median Rank
Scenario 1									
P	10	0.2	1.4	8.0	100	3.2	3.2	3.9	4
A	1	48.0	79.2	98.8	100	75.2	75.2	1.8	2
B	2	31.7	67.7	97.5	100	65.6	65.6	2.0	2
C	3	20.1	51.7	95.7	100	56.0	56.0	2.3	2
Scenario 2									
P	10	0.1	0.6	7.4	100	2.6	2.6	3.9	4
A	1	26.1	73.9	99.9	100	66.6	66.6	2.0	2
B	1	33.1	66.6	98.6	100	66.1	66.1	2.0	2
C	1	40.7	58.9	94.1	100	64.7	64.7	2.1	2

Abbreviations: BV, best value; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve.

<sup>a</sup> All probabilities are converted to percentages in the table.

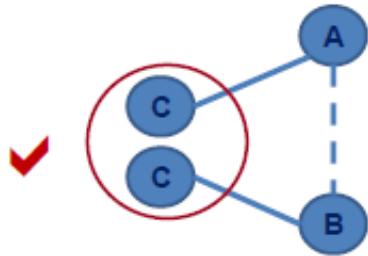
<sup>b</sup>  $M_i$  is the mean of the distribution of the absolute estimand  $i$ .

<sup>c</sup> The probability  $p_{i,j}$  is the probability that treatment  $i$  has the  $r$ th-best mean value,  $r = 1, 2, 3, 4$  (e.g., the best value, the second-best value, etc.) on the studied outcome.

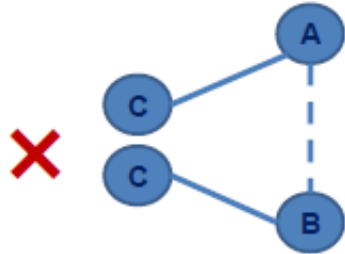
<sup>d</sup>  $cp_{i,j}$  are the cumulative ranking probabilities.



## TRASITIVIDAD

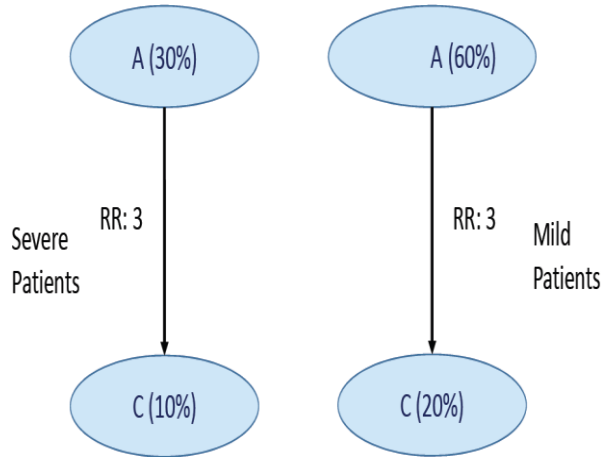


Mismo grupo control

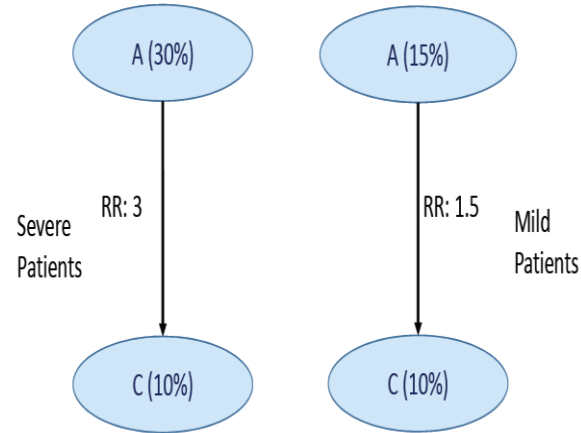


Salanti, Higgins Madrid 2011

## Factores pronósticos (modifican la respuesta)



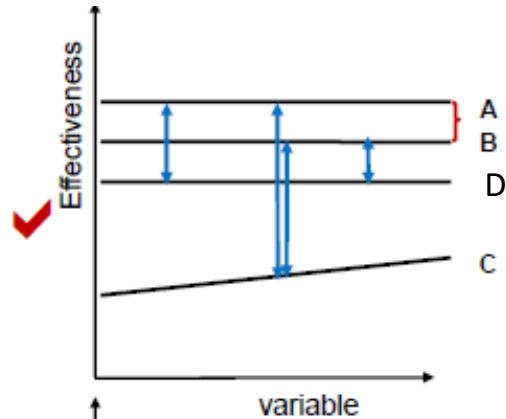
## Factores predictivos (modifican el efecto relativo)



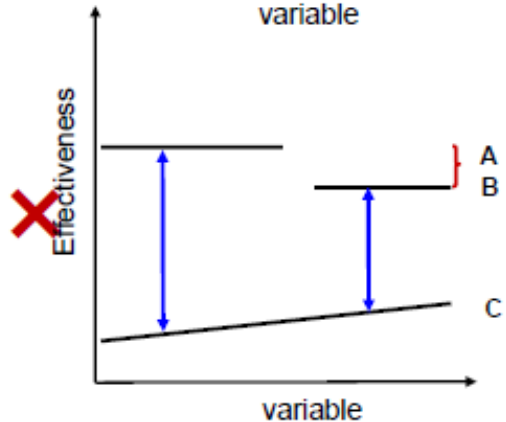
Debemos fijarnos en los **factores modificadores del efecto**



## TRASITIVIDAD

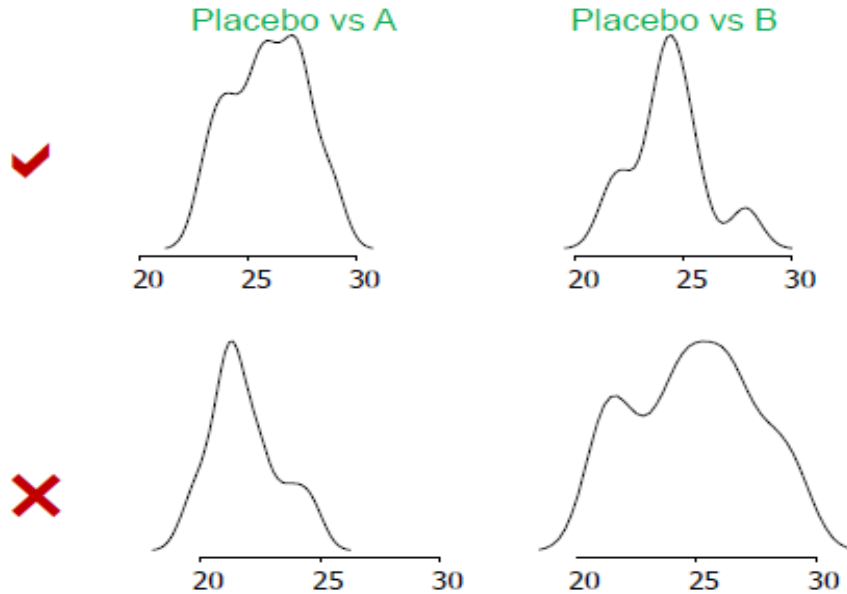


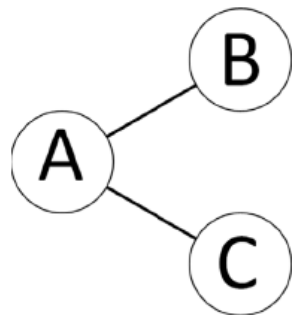
Los ensayos tienen que ser similares en cuanto a los factores que modifican el efecto



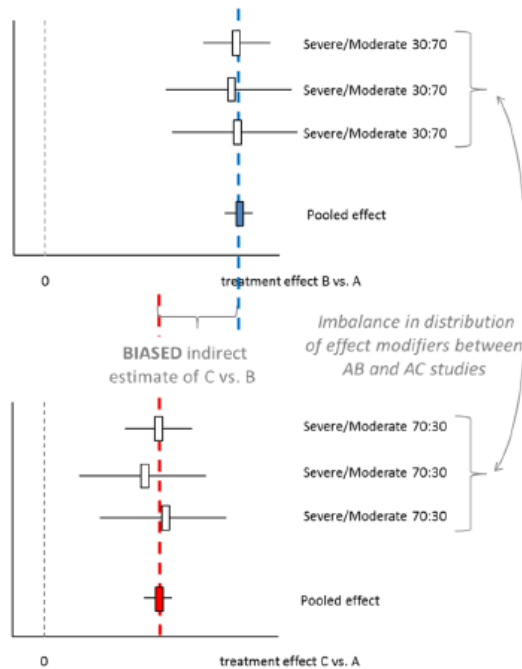
Estos factores pueden ser: los pacientes, el cuidado de los pacientes o tratamiento concomitante, las dosis, etc

## Distribution of mean age of participant ten studies





### Without heterogeneity



### With heterogeneity

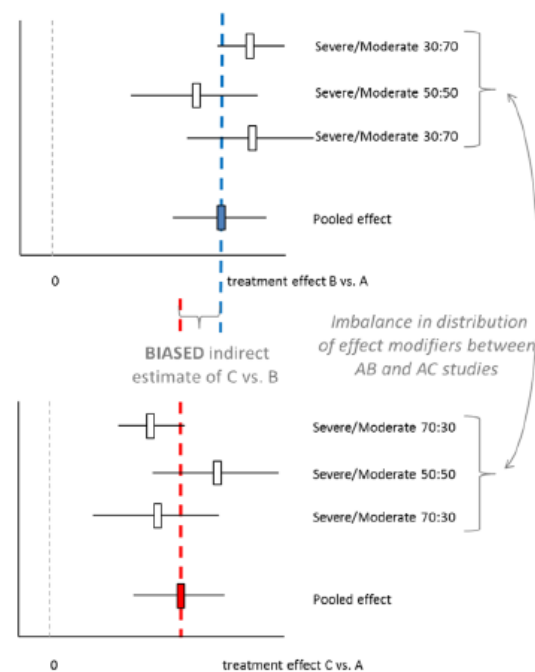
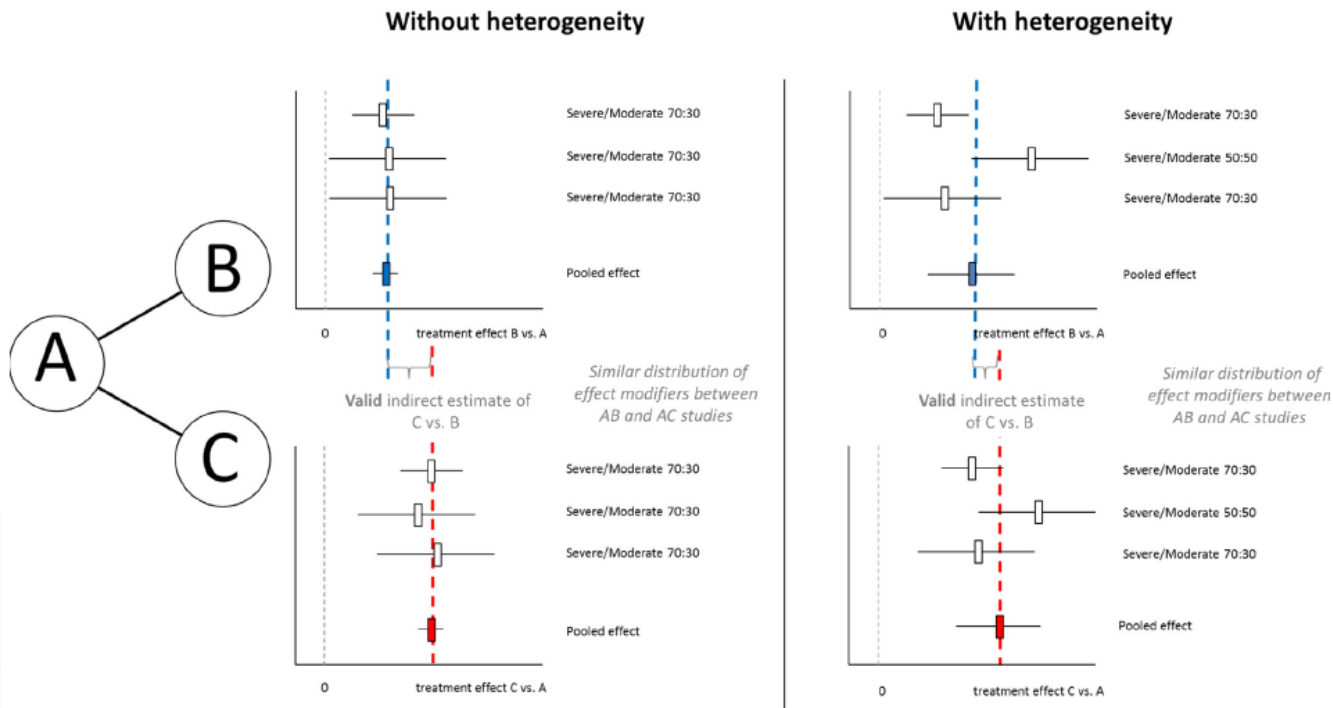


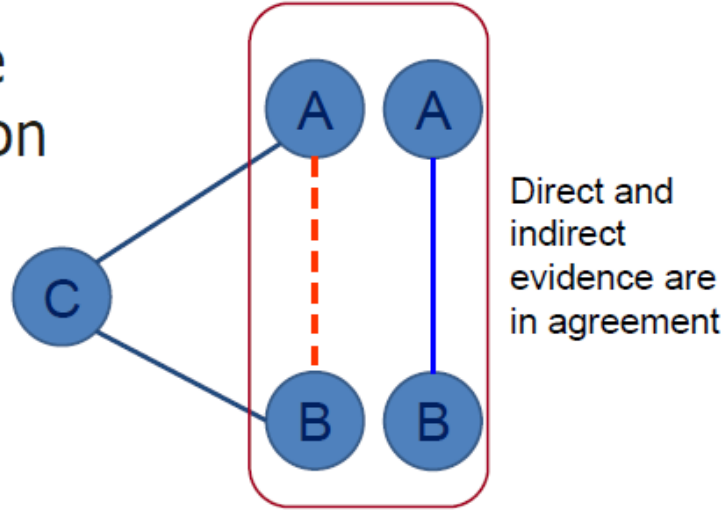
Fig. 8 – Biased network meta-analysis of AB and AC studies with and without heterogeneity: Imbalance in the distribution of the effect modifier disease severity between AB and AC comparisons.



**Fig. 7 – Valid network meta-analysis of AB and AC studies with and without heterogeneity: No imbalance in the distribution of the effect modifier disease severity between AB and AC comparisons.**

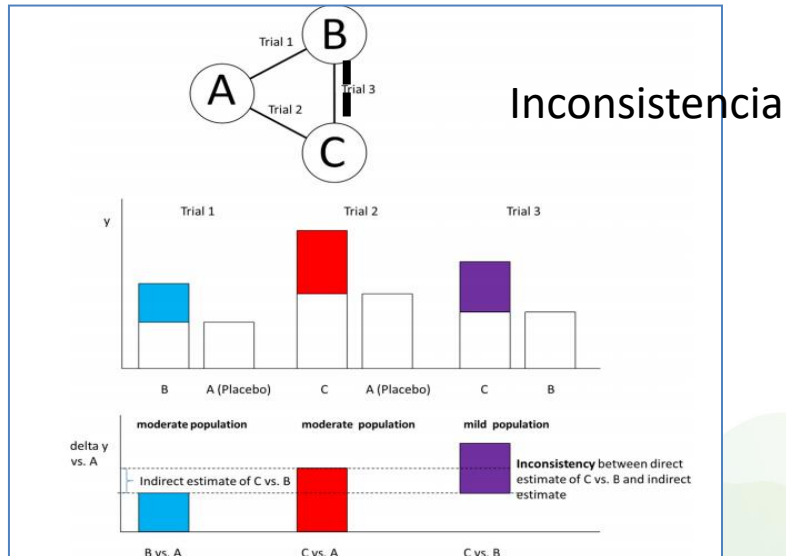
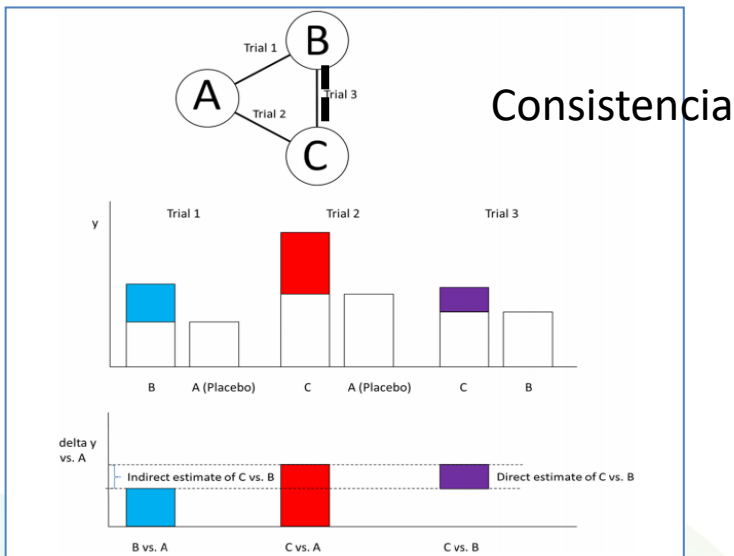
# Consistency

Testable  
assumption



If all three A, B and C are transitive then the loop is consistent

*Salanti, Higgins Madrid 2011*



*Jansen JP et al. Value Health  
2014;17:157-73.*



# Hay que comprobar la CONSISTENCIA

Existen diferentes métodos para comprobar la consistencia

1. Mediante el método de la diferencia normalizada estandarizada (SND), solo sirve cuando hay un único bucle en la comparación, generalmente 2 tratamientos + el comparador común
2. Mediante métodos bayesianos de dos formas:
  - Modelos de inconsistencia: calculan los resultados asumiendo que hay consistencia y que no la hay, y comparan la varianza residual y el DIC (Deviance Information Criteria)
  - Node splitting (también sirve para ensayos con muchos brazos) se comparan los resultados sacando una comparación directa del análisis y viendo si los resultados son similares con y sin esa comparación directa

El **análisis de sensibilidad** se realiza en NMA para ver como cambiarían los resultados si por ej

- ✓ Se incluye sólo los estudios de más calidad
- ✓ Se utiliza otra metodología de análisis
- ✓ Se analizan otras variables de resultado relacionadas
- ✓ .....



## A Comparison of National Guidelines for Network Meta-Analysis

Andrew Laws, MSc,<sup>1,\*</sup> Ran Tao, BSc,<sup>2</sup> Sisi Wang, MPH,<sup>2</sup> Amie Padhiar, MSc,<sup>1</sup> Sarah Goring, MSc<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Amaris Health Economics & Market Access, London, England, UK; <sup>2</sup>ICON Plc, Vancouver, British Columbia, Canada; <sup>3</sup>SMG Outcomes Research, Vancouver, British Columbia, Canada.



Results: Guidelines from 41 countries were reviewed, yielding a sample size of 13 countries' guideline documents: Australia, Belgium, Canada, China, Ireland, England and Wales, France, Germany, Scotland, South Africa, South Korea, **Spain**, Thailand, and a guideline document from the European Network of Health Technology Assessment, which contained explicit recommendations or requirements for conduct of NMA.

Conclusion: This study expands the range of previous work that reviewed the guidelines for the use of indirect evidence from multiple national jurisdictions. These aggregate guidelines do not include requirements that are mutually prohibitive. **It is possible to perform a single NMA for submission to an expanded list of national jurisdictions.**

### **Importante en una CI o NMA:**

- Incluir todos los tratamientos relevantes
- Selección y evaluación de estudios similar a una revisión sistemática
- Análisis por intención de tratar
- Análisis de subgrupos, si se puede realizar con metodología adecuada
- Justificar la metodología, en general preferibles métodos bayesianos, modelos de efectos aleatorios
- Realizar análisis de sensibilidad
- Valorar la consistencia y transitividad
- Utilizar medidas de efecto relativas, valorar usar también otras medidas
- Analizar heterogeneidad, valorar metaregresión y/o subgrupos
- Valorar la racionalidad de los aspectos asumidos
- Valorar la validez externa
- Estimar el efecto y la incertidumbre en el efecto
- Analizar variables importantes de eficacia y seguridad en población de interés
- Interpretar con cautela

Las CI y NMA pretenden ayudar a tomar las decisiones con la evidencia disponible

No sustituyen a los Ensayos clínicos comparativos bien diseñado

Pueden ayudar a ver inconsistencias en la evidencia disponible

Se debe seguir haciendo esfuerzo porque se genere evidencia de ensayos clínicos comparativos

La incertidumbre en las estimaciones debe quedar transparente en las estimaciones y acorde con la cautela en la interpretación

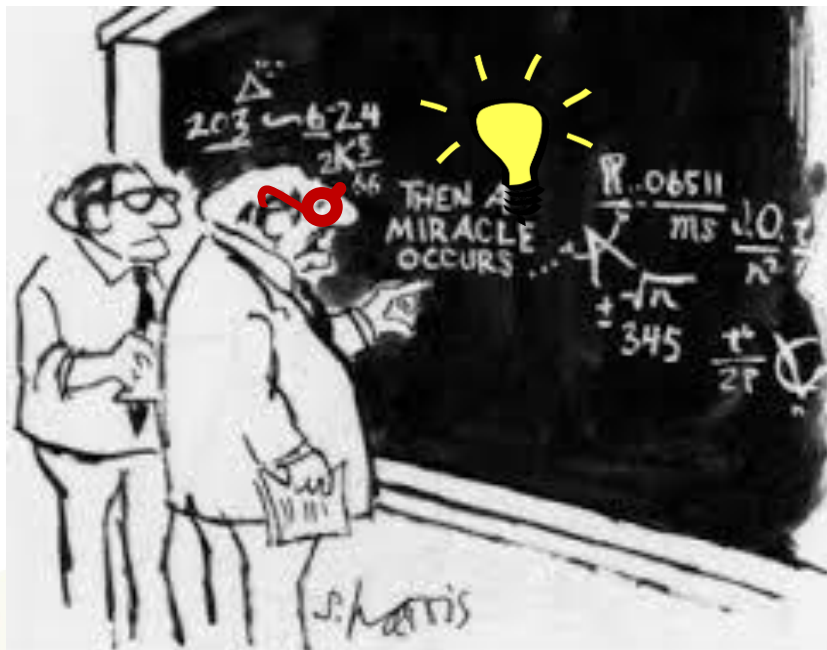
Se debe usar la mejor metodología posible e interpretar adecuadamente los resultados

Si no se realizan CI o NMA cuando es factible, la comparación y elección se realizará de forma menos rigurosa y con mayor riesgo de sesgo

## Métodos ajustados por la población

- Matched-adjusted indirect comparisons (MAIC): se da pesos diferentes a los individuos de una población en base a los datos, en general agregados, de la otra población para que las medias de las características de la población sean similares.
- Simulated treatment comparisons (STC) Usan ecuaciones predictivas para modelizar la relación entre resultados y características. Estas ecuaciones se usan para predecir los resultados del tratamiento en la población del comparador.

Multi level NM Regression (a nivel individual y poblacional)  
Model-based NMA







**Gracias por su atención**  
**Eskerrik asko zure arretagatik**  
**Gràcies per la seva atenció**  
**Grazas pola súa atención**

[aortega@unav.es](mailto:aortega@unav.es)