

Farmacoeconomía

Miguel Ángel Casado^{1,2} y Alberto de la Cuadra Grande²

¹Fundación PORIB. Email: ma_casado@porib.com.

²Pharmacoeconomics & Outcomes Research Iberia (PORIB).

EFICACIA Y SEGURIDAD RELATIVA DE LATANOPROST LIBRE DE CONSERVANTES (T2345) PARA EL TRATAMIENTO DEL GLAUCOMA DE ÁNGULO ABIERTO Y LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL OCULAR: UN META-ANÁLISIS Y COMPARACIÓN INDIRECTA DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS MEDIANTE EL MÉTODO DE BUCHER

El glaucoma de ángulo abierto (GAA) representa el tipo más frecuente de glaucoma, que cursa con la elevación lenta y progresiva de la presión intraocular (PIO), pudiendo ocasionar la pérdida de visión de manera irreversible. Debido a su eficacia ampliamente demostrada, así como a su perfil de efectos sistémicos favorable, los fármacos análogos de prostaglandinas son la opción terapéutica preferida. No obstante, la adherencia a estos tratamientos puede disminuir debido a que ocasionan hiperemia conjuntival, una reacción inflamatoria ocular. En este sentido, las formulaciones libres de conservantes que disminuyan la irritación ocular pueden producir un importante beneficio clínico.

El ensayo clínico aleatorizado (ECA) es considerado el diseño de estudio más adecuado debido a la aleatorización, que distribuye de forma homogénea aquellas características de las personas que pueden influir sobre el efecto de tratamiento observado. Sin embargo, el escaso número de ECAs realizados hasta la fecha, comparando formulaciones de análogos de prostaglandinas con y sin conservantes para el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, limita notablemente la evidencia de eficacia y seguridad de dichas alternativas. En

este contexto, recurrir a comparaciones indirectas es clave para proporcionar evidencia que sustente la toma de decisiones. Estas consisten en métodos estadísticos que permiten inferir la eficacia y/o seguridad relativas entre pares de tratamientos que no han sido comparados en un mismo estudio, a partir de datos de estudios independientes y por medio de comparadores comunes. Cuando se emplean datos procedentes de ECAs, la comparación indirecta se denomina ajustada. Este tipo de comparaciones indirectas se consideran más robustas.

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad relativa de latanoprost (T2345), una formulación libre de conservantes, frente a otros inhibidores de prostaglandinas (con y sin conservantes) para el tratamiento del GAA e hipertensión ocular.

Para ello, los autores realizaron una revisión bibliográfica sistemática de ECAs consultando tres bases de datos (MEDLINE, EMBASE y CENTRAL), para extraer los datos para realizar un meta-análisis (MA). Esta metodología permite agregar los datos de eficacia y seguridad observados en distintos ECAs para un mismo par tratamiento-comparador, proporcionando una estimación más robusta del efecto directo y seguridad de dicho par (comparación directa). El resultado del MA fue la diferencia de medias ponderada (WMD, del inglés *Weighted Mean Difference*) expresándose en variables cuantitativas (eficacia: PIO), o el *Odds Ratio* (OR) en variables cualitativas con dos categorías (seguridad: ocurrencia de hiperemia conjuntival [Sí vs. No]). El OR define la probabilidad de que una condición se produzca en un grupo frente a otro. En este estudio, el tratamiento sería latanoprost (T2345), y el control serían sus comparadores. Por

tanto, un OR inferior a 1 (o WMD inferior a 0) indica que el tratamiento es superior al control, siempre que el intervalo de confianza al 95 % (IC_{95%}) no incluya el 1 (o el 0 en el caso de WMD).

Los resultados del MA para los comparadores identificados en los 21 ECAs seleccionados se incluyeron en una comparación indirecta frente a los resultados de latanoprost (T2345), cuya evidencia procedió de un único ECA que comparó esta formulación frente a latanoprost – benzalconio. La comparación indirecta ajustada se realizó mediante el método Bucher, que asume que ante dos ensayos: ECA 1) A vs. C; y ECA 2) B vs. C (siendo “C” el comparador común), el efecto de A vs. B se estima como: $A - B = (A - C) - (B - C)$. En caso de que exista similitud entre los ECAs (características similares entre los estudios, incluyendo sus diseños, características de sus participantes, horizonte temporal, definición de variables de resultado, etc.), el método Bucher ofrece estimaciones parecidas a las observadas en comparaciones directas.

Los resultados de la comparación indirecta para los datos de eficacia y seguridad meta-analizados en este estudio se presentan en la **Tabla 1**.

Según los resultados de estas comparaciones indirectas mediante el método Bucher, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los inhibidores de prostaglandinas a la hora de reducir la PIO medida a los 3 meses desde iniciar el tratamiento. En contrapartida, la ocurrencia de hiperemia conjuntival fue significativamente inferior con latanoprost sin conservantes (T2345) frente al resto de los fármacos evaluados.

Tabla 1. Resultados del método Bucher: latanoprost sin conservantes (T2345) vs. otros inhibidores de prostaglandinas (con y sin conservantes).

Latanoprost sin conservantes (T2345) vs.	Eficacia: PIO 3 meses (mmHg)		Seguridad: Ocurrencia de hiperemia	
	WMD ^A	IC _{95 %} ^A	OR ^B	IC _{95 %} ^B
Benzalconio – bimatoprost 0,01 %	0,19	(-0,69) – 1,06	0,27	0,13 – 0,56
Benzalconio – bimatoprost 0,03 %	0,49	(-0,13) – 1,10	0,18	0,10 – 0,33
Polcuaternio 1 – Travoprost	0,47	(-0,58) – 1,51	0,24	0,11 – 0,55
SofZia – Travoprost	–	–	0,37	0,16 – 0,84
Benzalconio – Tafluprost	-0,90	(-0,90) – (-0,28)	0,18	0,05 – 0,65
Benzalconio – Travoprost	0,27	(0,27) – 1,03	0,25	0,14 – 0,46
Benzalconio – Latanoprost	0,40	(0,40) – 0,82	0,52	0,31 – 0,86

IC _{95 %}: Intervalo de Confianza al 95 %; OR: Odds Ratio; PIO: Presión Intra-Ocular; WMD: Weighted Mean Difference (Diferencia de Medias Ponderada).

A Para interpretar los resultados de WMD se debe consultar el primer lugar el IC95 %. Si contiene el valor 0, los resultados no son significativos, es decir, no hay diferencias en la eficacia de latanoprost (T2345) frente a su comparador. En caso contrario, a continuación, se debe consultar el WMD. Los valores positivos indican superioridad de latanoprost (T2345), y los valores negativos indican superioridad del comparador. La superioridad se refiere a la capacidad para disminuir la PIO, medida a los 3 meses desde iniciar el tratamiento.

B Para interpretar los resultados de OR se debe consultar el primer lugar el IC95 %. Si contiene el valor 1, los resultados no son significativos, es decir, no hay diferencias en la seguridad de latanoprost (T2345) frente a su comparador. En caso contrario, a continuación, se debe consultar el OR. Los valores inferiores a 1 indican superioridad de latanoprost (T2345), y los valores negativos indican superioridad del comparador. La superioridad se refiere a una menor frecuencia de hiperemia conjuntival.

COMENTARIO

Las comparaciones indirectas ajustadas son una herramienta clave, proporcionando evidencia para la toma de decisiones informadas en salud ante la ausencia de ECAs que comparen directamente las alternativas de interés, contribuyendo a garantizar la sostenibilidad del sistema sanitario. Dado que estas metodologías requieren un especial rigor metodológico, resulta conveniente seguir las guías que se están desarrollando desde la Unión Europea de cara al nuevo reglamento de Evaluación Clínica Conjunta (ECC), implementado de manera efectiva desde enero de 2025.

Este estudio se encuadra en un marco de meta-análisis en red (NMA, del inglés *Network Meta-Analysis*) frecuentista, ya que combina la estimación del efecto agregado en un MA y la posterior comparación indirecta mediante el método Bucher. El método Bucher representa la metodología más sencilla de aplicar e interpretar, hecho por el cual ha sido ampliamente utilizado por el grupo GENESIS (Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medi-

camentos) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en sus informes de evaluación clínico-económica. Sin embargo, se trata de una técnica estadística altamente sensible a diferencias entre los estudios (similitud de los ECAs), por lo que se ha sustituido por métodos más sofisticados como los NMA Bayesianos o los métodos ajustados por población.

Cucherat M, Stalmans I, Rouland JF. Relative efficacy and safety of preservative-free latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension: an adjusted Indirect comparison meta-analysis of randomized clinical trials. J Glaucoma. 2014; 23(1): e69-75. DOI: [10.1097/IJG.0b013e3182a075e6](https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3182a075e6)

EFICACIA Y SEGURIDAD RELATIVAS DE LOS CORTICOIDES INHALADOS EN PACIENTES CON ASMA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS EN RED BAYESIANO

Los corticoides inhalados representan la primera línea terapéutica frente al asma persistente, tanto en adultos como en el ámbito pediátrico. Dado que todos ellos han mostrado ser eficaces y seguros, reduciendo la morbilidad y mortalidad asociada al asma, las recomendaciones de dosificación al inicio del tratamiento son heterogéneas. Por ello, el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad relativas entre los corticoides inhalados en función de su dosificación al inicio de la terapia.

Para ello se realizó una revisión bibliográfica sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), que identificó 31 estudios empleando regímenes de beclometasona, budesonida, ciclesonida, fluticasona, mometasona y triamcinolona acetónido, todos ellos administrados en monoterapia o en combinación con agonistas β-adrenérgicos de acción larga (LABA, del inglés *Long-Acting β-Agonist*), e inhalados en dosis baja, media, alta o en reducción progresiva de dosis (*Step-Down*). Dichos regímenes fueron comparados mediante un meta-análisis en red (NMA, del inglés *Network Meta-Analysis*) Bayesiano, considerando los resultados en términos de flujo espiratorio máximo (FEM), Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (VEF1), uso de medicación nocturna a demanda, puntuación de los síntomas nocturnos y retirada del estudio por eventos adversos.

Los NMA Bayesianos son metodologías de comparación indirecta que, a diferencia de los enfoques frecuentistas como el método Bucher, presentan una estimación de la eficacia y seguridad relativas mediante distribuciones de probabilidad, que a su vez se ajustan según los datos de los ECAs considerados. Por ejemplo, simulan un paciente hipotético cuya edad vendrá determinada por una media (μ) y desviación estándar (DE, σ) determi-