

media o baja, iniciar la administración de corticoides inhalados en dosis elevadas no supone un beneficio clínico en ninguna de las variables de función pulmonar estudiadas. Además, la combinación de LABA con corticoides inhalados (tanto en dosis bajas como medias) demostró ser más eficaz que las dosis bajas de corticoides en monoterapia. Sin embargo, dichas combinaciones se asociaron a una mayor frecuencia de eventos adversos.

## COMENTARIO

En ciencias de la salud existe una heterogeneidad importante entre individuos, lo que condiciona notablemente la respuesta que producen los tratamientos en cada paciente. En este contexto, los NMA Bayesianos permiten reflejar esta variabilidad, inherente a las ciencias biomédicas, dentro de la propia comparación indirecta.

Actualmente, el NMA Bayesiano se considera el método más robusto a la hora de tomar decisiones en salud. Además, es una metodología que cada vez está tomando más protagonismo, aunque su interpretación y elaboración requiere un conocimiento de bioestadística avanzada que limita, en algunos casos, su utilización. Además, es frecuente incorporar sus estimaciones en modelos económicos diseñados para realizar análisis coste-efectividad (ACE) o coste-utilidad (ACU), proporcionando evidencia clínica de las alternativas terapéuticas objeto de evaluación, así como de su relación entre costes y resultados en salud.

**Chipps B, Taylor B, Bayer V, Shaikh A, Moshnaim G, Trevor J et al.** Relative efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with asthma: Systematic review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020; 125(2): 163-70.e3. DOI: [10.1016/j.anai.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.04.006).

## TIRZEPATIDA DE 10 Y 15 MILIGRAMOS COMPARADA CON SEMAGLUTIDA DE 2,4 MILIGRAMOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD: UNA COMPARACIÓN INDIRECTA AJUSTADA POR POBLACIÓN

La obesidad es una enfermedad que se ha posicionado en el foco de la salud pública debido al aumento de su prevalencia a nivel mundial. En este contexto, los fármacos agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) han mostrado ser eficaces en la reducción del peso corporal en pacientes con sobrepeso u obesidad. Aunque existen más alternativas, recientemente dos fármacos de este grupo han sido autorizados para estas enfermedades: semaglutida (Wegovy® FlexTouch solución cargada inyectable en pluma precargada, Novo Nordisk®) y tirzepatida (Mounjaro® 10 mg/dosis Kwikpen solución inyectable en pluma precargada, Eli Lilly and Company®). Ambos han mostrado su eficacia y seguridad frente a placebo en los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) STEP 1 y SURMOUNT-1, respectivamente. Sin embargo, no existen comparaciones directas entre ellos, por lo que el objetivo de este estudio fue realizar una comparación indirecta entre ambos agonistas de GLP-1.

Dado que la similitud entre los ensayos STEP 1 y SURMOUNT-1 se vio comprometida, ya que algunas variables modificadoras del efecto como el género, peso corporal basal o prediabetes fueron diferentes en dichos ECAs, se realizó una comparación indirecta ajustada por emparejamiento (MAIC, del inglés Matching-Adjusted Indirect Comparison). Se trata de una metodología que ajusta artificialmente las características de las poblaciones de los ECAs comparados. Para ello, se selecciona a participantes de un ECA (ECA-Desagregado, del que se dispone de datos individuales de pacientes) y se ponderan sus características y resultados en función de la probabilidad de que hubieran estado en el

otro estudio (ECA-Agregado, del que se dispone de los datos agregados publicados en revistas científicas). Es decir, se otorga mayor peso o importancia a los resultados de aquellos pacientes del ECA-Desagregado cuyas características son similares a aquellas características de la población incluida en el ECA-Agregado. Análogamente, los resultados de aquellos participantes que difieren en gran medida entre los ensayos ponderan por un menor peso, o incluso se descartan si estos nunca hubieran sido reclutados en el ECA-Agregado de acuerdo con sus criterios de inclusión y exclusión. Este ajuste se realiza mediante emparejamiento por índices de propensión (Propensity Score Matching).

En esta MAIC se utilizaron los datos individuales de pacientes del estudio SURMOUNT-1 (tirzepatida vs. placebo), que se compararon frente a los resultados publicados del estudio STEP 1 (semaglutida vs. placebo). En el análisis primario se ajustaron las poblaciones únicamente por la variable género y, posteriormente, se realizó la comparación indirecta considerando el placebo como comparador común. Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad entre los que cabe destacar la MAIC ajustando por género, peso corporal basal y prediabetes, así como la comparación indirecta aplicando el método Bucher sin ajustar las características de las poblaciones.

En el análisis primario, tras ajustar las poblaciones de los estudios STEP 1 y SURMOUNT-1 por género (**Tabla 1**), el porcentaje de cambio en peso corporal con tirzepatida de 10 y 15 mg fue de -4,67 ( $IC_{95\%} = [-5,91] - [-3,43]$ );  $p < 0,001$ ) y -5,92 ( $IC_{95\%} = [-7,16] - [-4,68]$ );  $p < 0,001$ ) frente a semaglutida de 2,4 mg, respectivamente. Así mismo, considerando la reducción de  $\geq 5\%$  del peso corporal frente al peso basal, los OR estimados para tirzepatida de 10 y 15 mg frente a semaglutida de 2,4 mg fue 2,61 ( $IC_{95\%} = 1,48 - 4,57$ ;  $p < 0,001$ ) y 2,75 ( $IC_{95\%} = 1,57 - 4,81$ ;  $p < 0,001$ ), respectivamente. Según los resultados del análisis primario de esta MAIC, ambas dosis de tirzepatida producen una reducción

significativamente mayor del peso, en comparación con semaglutida.

En el análisis de sensibilidad ajustando las poblaciones por género, peso corporal basal y prediabetes, también se observó una mayor reducción porcentual del peso corporal con tirzepatida de 10 mg (diferencia media = -4,57; IC<sub>95 %</sub> = [-5,82]-[-3,32]; p< 0,001) y 15 mg (diferencia media = -5,91; IC<sub>95 %</sub> = [-7,15]-[-4,66]; p< 0,001) frente a semaglutida. En términos de reducción de ≥ 5 % del peso corporal frente al peso basal, comparado con semaglutida, se observaron unos OR de 2,53 (IC<sub>95 %</sub> = 1,62-4,95; p= 0,001) y 2,83 (IC<sub>95 %</sub> = 1,62-4,95; p< 0,001) para tirzepatida de 10 y 15 mg, respectivamente. Cuando se aplicó el método Bucher sin ajustar previamente las características de las poblaciones, tirzepatida produjo una mayor reducción porcentual del peso corporal (tirzepatida 10 mg - diferencia media = -4,48; IC<sub>95 %</sub> = [-5,88]-[-3,08]; p< 0,001 / tirzepatida 15 mg - diferencia media = -5,68; IC<sub>95 %</sub> = [-7,08]-[-4,28]; p< 0,001) y alcanzó mejores resultados considerando una reducción de ≥5 % del peso corporal frente al peso basal (tirzepatida 10 mg - OR = 1,99; IC<sub>95 %</sub> = 1,17-3,39; p= 0,011 / tirzepatida 15 mg - OR = 2,03; IC<sub>95 %</sub> = 1,20-3,49; p= 0,009) comparado con semaglutida. Los resultados en el resto

de los análisis de sensibilidad fueron consistentes con el análisis primario.

## COMENTARIO

Las comparaciones indirectas ajustadas por población, y en concreto las MAIC, son métodos cada vez más utilizados ya que permiten ajustar las variables modificadoras del efecto observado cuando son distintas entre ECAs. Dicho ajuste garantiza la similitud entre estudios y su comparabilidad.

En un contexto marcado por la nueva regulación europea de Evaluación Clínica Conjunta (ECC), este tipo de métodos serán clave para abordar las necesidades específicas de cada país a la hora de tomar decisiones. No obstante, las metodologías de comparaciones indirectas se enfrentan a cierta desconfianza por parte de la comunidad científica. Esto se debe al potencial conflicto de interés derivado de que sean las propias compañías desarrolladoras de tecnologías farmacéuticas las que financian las comparaciones indirectas, pudiendo decidir su publicación en base a los resultados obtenidos, hecho que también siendo característico de los ECAs sí se encuentra aceptado en dichos estudios. Para abordar el escepticismo sobre las comparaciones indirectas será clave la transparencia metodológica. Asimis-

mo, sería recomendable la realización o revisión posterior de este tipo de análisis desde organismos que no presenten conflicto de interés alguno (instituciones públicas, universidades, sociedades científicas...). En este caso concreto, el estudio utilizado como ejemplo fue financiado por Eli Lilly and Company® e incluye autores de dicha compañía. Sin presuponer conflictos de antemano, la revisión crítica de los métodos y resultados debe tomar en consideración el potencial conflicto de interés que esto puede suponer.

**le Roux CW, Hankosky ER, Wang D, Malik R, Yu M, Hickey A et al.** Tirzepatide 10 and 15mg compared with semaglutide 2.4 mg for the treatment of obesity: An indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(9): 2626-33. DOI: [10.1111/dom.15148](https://doi.org/10.1111/dom.15148).

**Tabla 1.** Características clínicas y sociodemográficas clave de los estudios antes y después del ajuste poblacional (MAIC).

	<b>SURMOUT-1 (Pre-MAIC)</b> [Datos individuales de pacientes, tirzepatida vs. placebo]	<b>STEP 1 (Datos publicados)</b> [Datos agregados publicados, semaglutida vs. placebo]	<b>SURMOUT-1 (Post-MAIC)</b>
Tamaño muestra (N)	2539	1961	2490 <sup>A</sup>
Edad (años) [media (DE)]	44,9 (12,5)	46,0 (13,0)	44,9 (12,4)
Mujeres [%]	67,5 %	74,1 %	74,1 % <sup>B</sup>
Peso corporal [media (DE)]	104,8 (22,1)	105,3 (21,9)	103,8 (21,7)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) [media (DE)]	38,0 (6,8)	37,9 (6,7)	38,0 (6,8)
Perímetro de cadera (cm) [media (DE)]	114,1 (15,2)	114,7 (14,6)	113,5 (14,9)
Prediabetes [%]	40,6 %	43,7 %	40,2 %

DE: Desviación Estándar; IMC: Índice de Masa Corporal; MAIC: *Matching-Adjusted Indirect Comparison* (Comparación Indirecta Ajustada por Emparejamiento).

A La muestra definitiva con la que se realiza la comparación indirecta se denomina Tamaño Muestra Efectivo (ESS, del inglés Efective Sample Size) y se reduce desde el tamaño muestral original por la selección y ponderación de pacientes.

B Los índices de ponderación por género estimados en la MAIC fueron de 1,1 para mujeres y 0,8 para varones.