



# 14 Curso de Evaluación y Selección de Medicamentos

## Eficacia y efectividad de los *fármacos biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal*



# Práctica clínica (efectividad)

¿Cuál es nuestra percepción de la tasa de respuesta de los fármacos biológicos en la EII?

40%

30%

>70%

50%

70%

60%

<30%



# Práctica clínica (efectividad)

## Heterogeneidad metodológica en los estudios

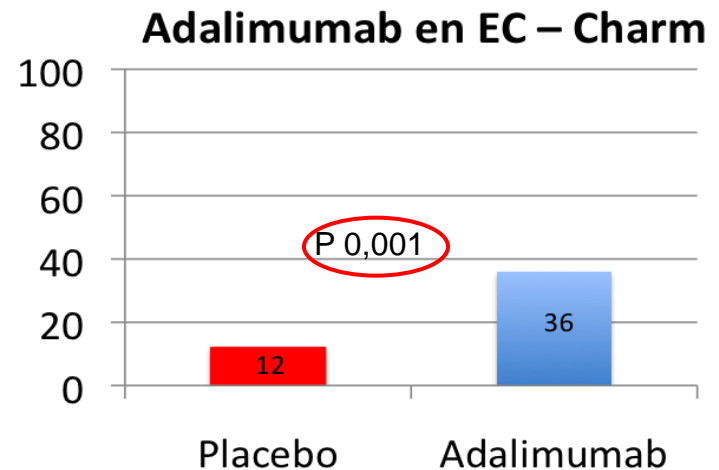
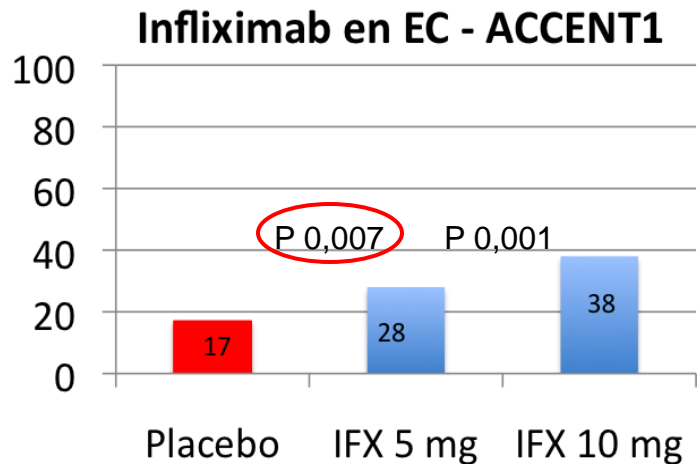
- Remisión / respuesta / beneficio clínico
- Índices de actividad / opinión del médico
- Plazos de seguimiento variables
- Evaluación de todos los pacientes / respondedores

		N	Respuesta	Tº seguimiento
Bélgica	EC - IFX	614	56%	4,6 años
Inglesa	EC - IFX	210	65%	2 años
Canadá	EC - IFX	133	56%	1 año

Percepción de una tasa de respuesta al año de ¿60%?  
¿Remisión 40-50%?



# Remisión en los ECA con F biológicos



## Eficacia semana 52

**Table 1 | Rates of response and primary nonresponse to anti-TNF therapy**

	Response at weeks 2–6	Remission at 6 months		Remission at 12 months		Primary nonresponse as defined by individual studies
		Of initial responders	All treated patients	Of initial responders	All treated patients	
Infliximab (ACCENT I)	59%	39%	23%	29%	17%	40%
Adalimumab (CHARM)	58%	40%	24%	36%	21%	40%

Inducción: Accent 1 dosis IFX, Crarm 80 y 40 mg Adalimumab



# Respuesta en los pivotales de EC

Eficacia	Respondedores iniciales sem 2-6	Respuesta de los respondedores	Respuesta por IT (total)
ACCENT 1	59%	39%	23%
CHARM	58%	43%	25%

## Series en PC

Efectividad		N	Respuesta	Tº seguimiento
Bélgica	EC - IFX	614	56%	4,6 años
Inglesa	EC - IFX	210	65%	2 años
Canadá	EC - IFX	133	56%	1 año
Percepción			¿60%?	1 año

Inducción: Accent 1 dosis IFX, Charm 80 y 40 mg Adalimumab



# Eficacia – Efectividad

Efecto: datos obtenidos con un resultado clínico medible (resultados). Ej. Remisión clínica

- Eficacia: en condiciones ideales y controladas
  - Ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECA)
- Efectividad: en condiciones de práctica clínica real
  - Estudios observacionales

# Factores que determinan la efectividad real

Factor	A	B	C	D	E	F
Eficacia	50	<b>70</b>	<b>90</b>	50	<b>70</b>	<b>90</b>
Acceso	80	80	80	80	80	80
Dx correcto	85	85	85	85	85	85
Recomendación	85	85	85	85	85	85
Aceptación	85	85	85	85	85	85
Cumplimiento	70	<b>70</b>	70	<b>90</b>	<b>90</b>	<b>90</b>
<b>EFFECTIVIDAD</b>	<b>17</b>	<b>24</b>	<b>31</b>	<b>22</b>	<b>31</b>	<b>40</b>

Ej Factor C: -Eficacia: 90%

-Efectividad:  $(0,9 \times 0,8 \times 0,85 \dots = 0,31)$ : 31%



¿Por qué con los biológicos los resultados en práctica clínica son mucho mejores que los de los estudios pivotales?





†Model  
GASTRO-1007; No. of Pages 8

ARTICLE IN PRESS

Gastroenterol Hepatol. 2016;xxx(xx):xxx-xxx



ELSEVIER

Gastroenterología y Hepatología

[www.elsevier.es/gastroenterologia](http://www.elsevier.es/gastroenterologia)



ORIGINAL

## Eficacia y efectividad de la terapia biológica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Estudio EFIFECT

Daniel Ginard<sup>a,\*</sup>, Sam Khorrami<sup>a</sup>, Leticia Pérez-Carazo<sup>a</sup>,  
Eduardo Tavío-Hernández<sup>b</sup>, Antonio López-Sanromán<sup>b</sup>,  
María García-Alvarado<sup>c</sup>, Fernando Muñoz<sup>c</sup>, Luis Ibáñez-Samaniego<sup>d</sup>,  
Ignacio Marín-Jiménez<sup>d</sup>, Jorge Guevara<sup>e,f</sup> y Francesc Casellas<sup>e,f</sup>



# Estudio Efifect

- Estudio observacional, retrospectivo, con selección aleatorizada en 5 centros terciarios
- Pacientes con EC o CU en tratamiento con Infliximab o Adalimumab en práctica clínica y con seguimiento > 1 año

## Objetivos

- Valorar la representatividad de los ensayos pivotaes
- Comparar la efectividad con la eficacia teórica



# Estudio Efifect 1

Representatividad de los ensayos pivotaes

¿Hablamos de la misma población?

Porcentaje de elegibilidad



# Características de los ECA

- Estudios en condiciones ideales y controladas
- Centros y profesionales especialmente cualificados
- Población seleccionada y homogénea
- Definición estricta de criterios de inclusión y exclusión
  - Se excluyen co-morbididades, polifarmacia, formas más graves, embarazos...
  - Pacientes leves, sin actividad, proctitis ulcerosas
- Sacrifican **validez externa o representatividad** en la práctica clínica real
  - La generalización puede estar comprometida en una población heterogénea

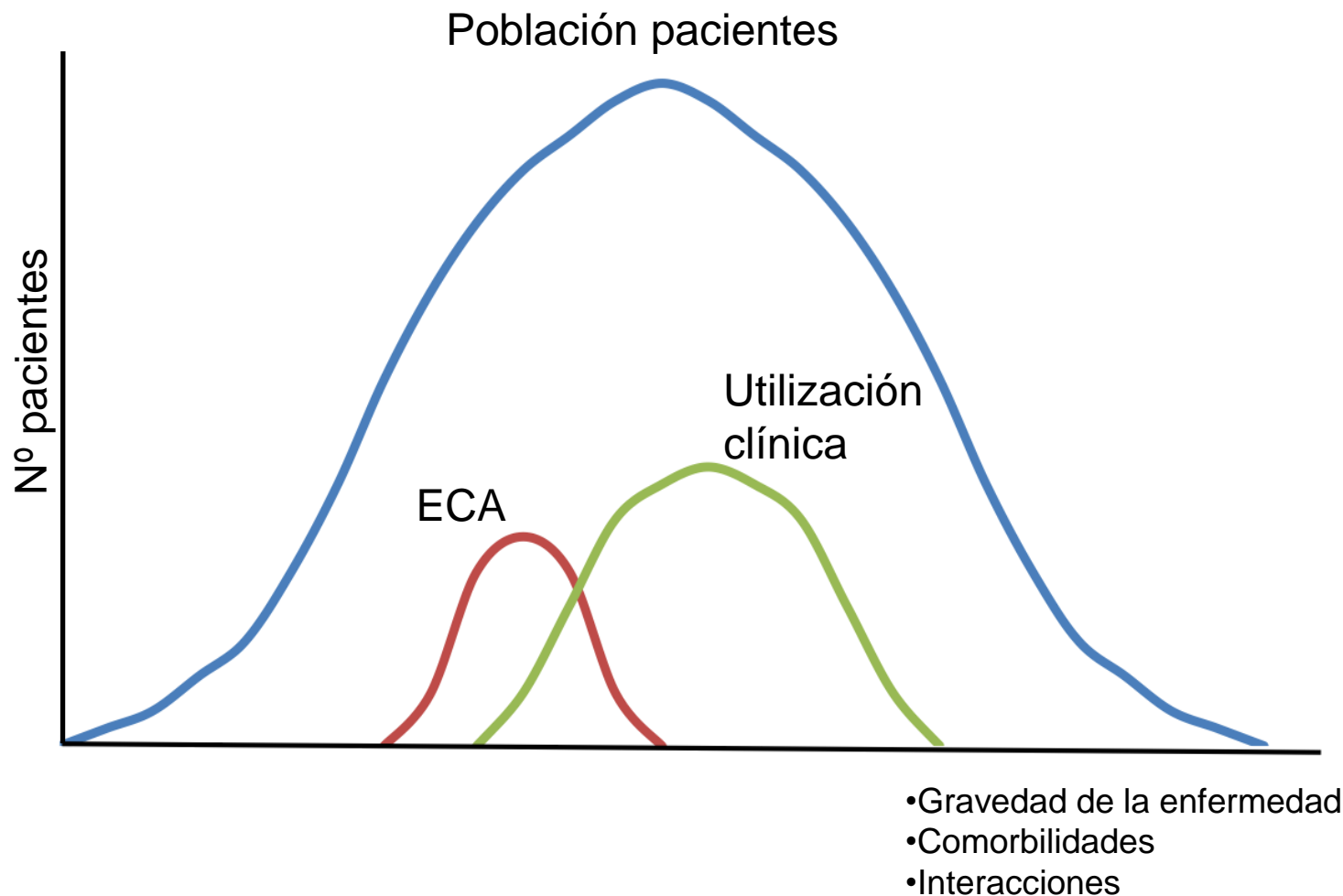


# Práctica clínica real

- Tratamientos aplicados por médicos con diferente grado de experiencia
- Población no seleccionada y heterogénea
  - Situaciones contempladas en los estudios
  - Situaciones no contempladas en los estudio
    - Pacientes con co-morbilidades
    - Interacciones con fármacos no estudiados
    - Situaciones con menor o escasa evidencia
    - Pacientes con mayor (o menor) gravedad



# Exposición a un F en ECA y práctica clínica



# Representatividad de toda la población



Respiratory Medicine (2005) 99, 11–19

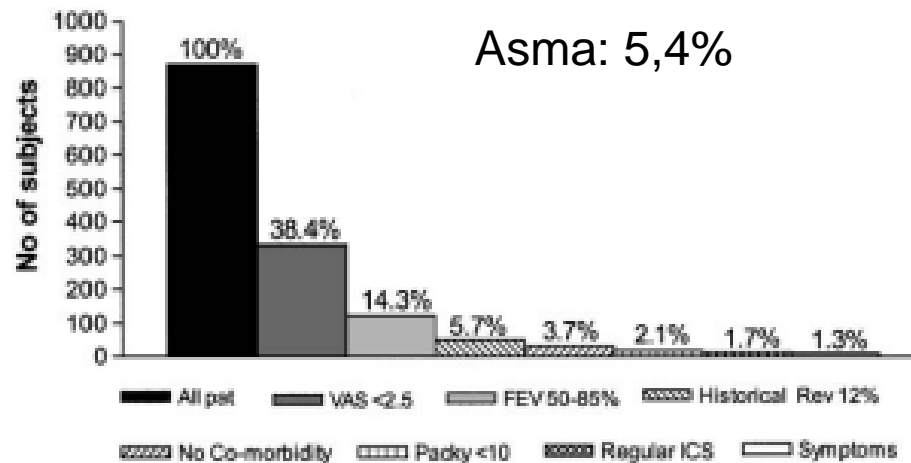


ELSEVIER

respiratoryMEDICINE

**How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger “real life” population of patients with obstructive lung disease?**

Kjetil Herland<sup>a</sup>, Jan-Petter Akselsen<sup>b</sup>,  
Ole Henning Skjøsberg<sup>c</sup>, Leif Bjermer<sup>d,\*</sup>



**Figure 1** Number of subjects remaining as eligible asthma clinical trial patients, after applying various selection criterias. (1) VAS <2.5 defining pure asthma



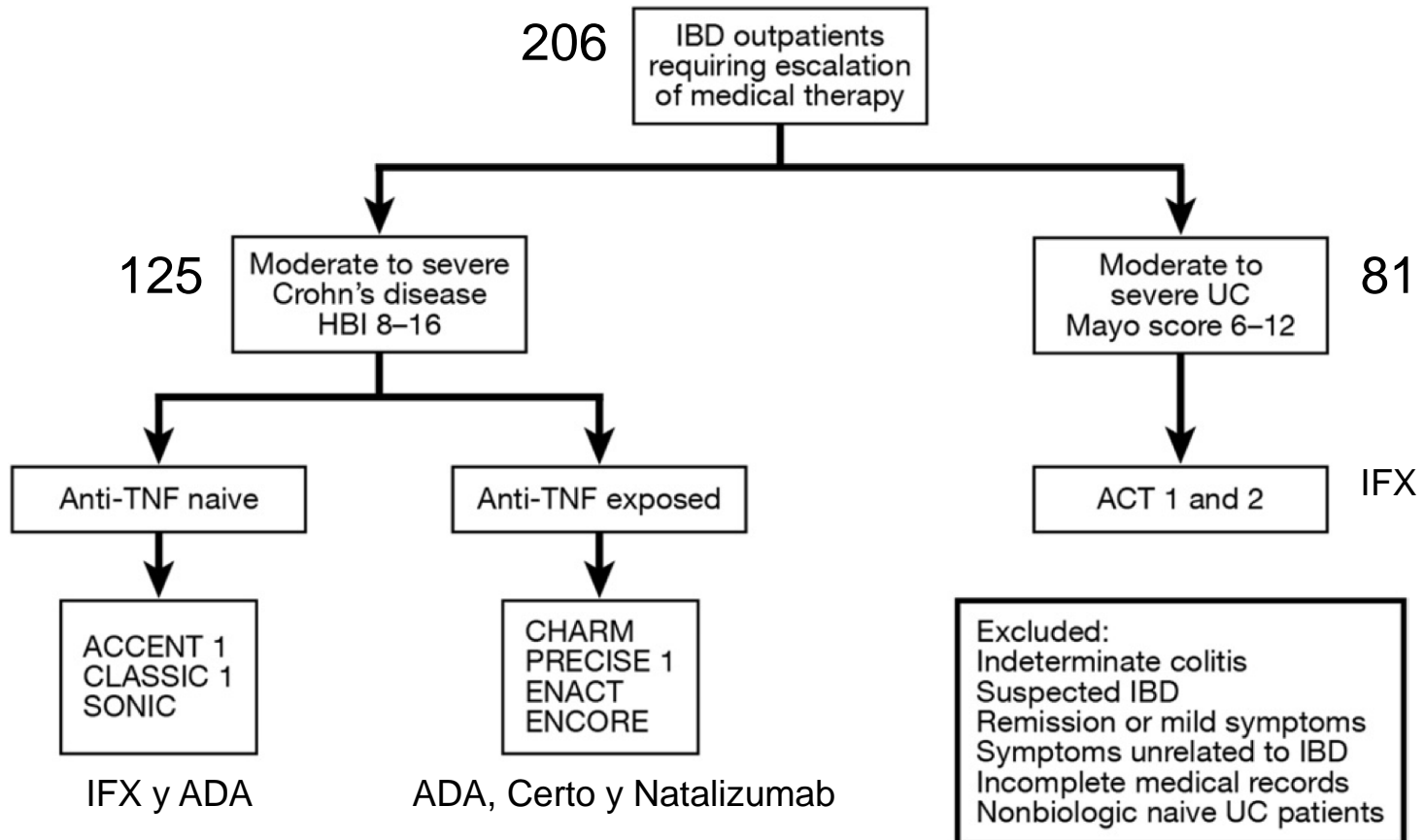
# Representatividad de una población seleccionada

**Patients Enrolled in Randomized Controlled Trials Do Not Represent the Inflammatory Bowel Disease Patient Population**

CHRISTINA HA,\* THOMAS A. ULLMAN,† COREY A. SIEGEL,§ and ASHER KORNBLOTH†

Estudio retrospectivo

Estimar el porcentaje de pacientes con un brote moderado severo de EI que cumplirían los criterios de inclusión/exclusión de los estudios pivotaes







## Patients Enrolled in Randomized Controlled Trials Do Not Represent the Inflammatory Bowel Disease Patient Population

CHRISTINA HA,\* THOMAS A. ULLMAN,† COREY A. SIEGEL,<sup>§</sup> and ASHER KORNBLUTH<sup>‡</sup>

- Pacientes que cumplían criterios de los ECA
  - Enfermedad de Crohn: 43/125 (34%)
  - Colitis ulcerosa: 20/81 (25%)
- Principal causa de no elegibilidad
  - Enfermedad de Crohn:
    - Estenosis sintomáticas o abscesos documentados: 62%
    - Comorbilidad y tumores: 25%
  - Colitis ulcerosa: Uso de terapia rectal: 56%
- ¿Los que no cumplen se tratarían en PC con un fármaco biológico?

# Representatividad de una población tratada en PC. Efifect



- Analizar el porcentaje de pacientes con **EII tratados en práctica clínica real con un fármaco biológico** que hubiesen podido ser incluidos en un ECA pivotal
- Utilizando criterios de inclusión/exclusión de los estudios
  - Enf de Crohn: Accent 1, Accent 2 y Sonic para Infliximab; Classic 1 y Charm para Adalimumab
  - Colitis Ulcerosa: Act 1 y 2

Elegibles los que cumplían criterios en al menos 1 estudio



# Efifect. Resultados elegibilidad

- 365 pacientes (276 EC, 99 CU) en tto biológico en PC
- 45% cumplían criterios de inclusión y exclusión para alguno de los ECA: EC 47%; CU 41%

**Tabla 1** Características basales de los pacientes con enfermedad de Crohn

	Elegibles (n = 130)	No elegibles (n = 146)	P
<i>Edad (años), media ± DS</i>	35.7 ± 13.0	38.5 ± 13.5	0.072
<i>Sexo (mujer), n (%)</i>	63 (54.8)	78 (56.5)	0.782
<i>Fumador activo, n (%)</i>	39 (30.7)	44 (30.1)	0.980
<i>Duración de la enfermedad, M (IQI)</i>	6 (1-29)	6 (1-37)	0.265
<i>Localización de la enfermedad, n (%)</i>			
L1 (Ileal)	29 (22.5)	59 (41.0)	0.002
L2 (cólica)	22 (17.1)	22 (15.3)	
L3 (ileocólica)	78 (60.5)	60 (41.7)	
L4 (gastrointestinal alta)	0 (0.0)	3 (2.1)	
Perianal	62 (48.1)	39 (26.9)	< 0.001
<i>Patrón evolutivo, n (%)</i>			
B1 (inflamatorio)	82 (63.6)	51 (35.4)	< 0.001
B2 + B3 (estenosante o fistulizante)	47 (36.4)	93 (64.6)	
IHB basal, M (IQI)	8 (0-16)	5 (0-24)	0.002



# Efect. Causas de no elegibilidad

Pacientes con actividad leve o sin actividad:

Corticodependencia

Prevención de la recurrencia

**Tabla 3** Causas de no elegibilidad para un ECA en la enfermedad de Crohn

Causas	Frecuencia
Estenosis sintomática	24,7%
Corticoides a altas dosis	8,9%
Fallo primario a anti-TNF	7,5%
Cirugía reciente, estoma o intestino corto	6,8%
Absceso	2,7%
Infección por tuberculosis	2,7%
Diagnóstico reciente	2,7%
Infección por VIH, VHB o VHC	2,1%
Comorbilidades	1,4%
Historia de cáncer	0,7%
Cirugía inminente	0,7%

**Tabla 4** Causas de no elegibilidad para un ECA en la colitis ulcerosa

Causas	Frecuencia
Tratamiento tópico	43,1%
Indicación del tratamiento	27,6%
Corticoides a altas dosis	15,5%
Infección por tuberculosis	5,2%
Diagnóstico reciente	5,2%
Historia de cáncer	1,7%
Infección por VIH, VHB o VHC	1,7%



55% de nuestros pacientes no representados en los pivotales

¿Tenemos evidencias sobre el tratamiento con fármacos biológicos en situaciones no contempladas en los pivotales?

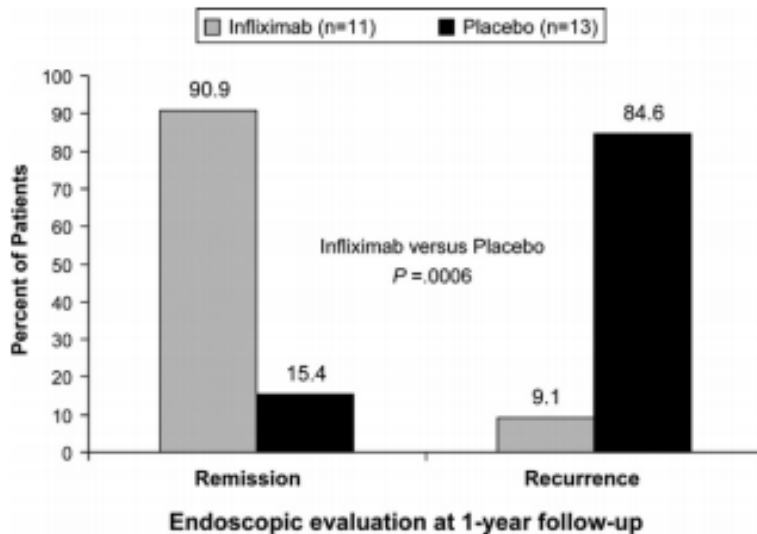
¿Hay diferencias de efectividad entre los dos grupos?

# Ensayos clínicos que intentan dar respuesta a preguntas concretas

## Infliximab Prevents Crohn's Disease Recurrence After Ileal Resection

MIGUEL REGUEIRO,\* WOLFGANG SCHRAUT,\* LEONARD BAIDOO,\* KEVIN E. KIP,† ANTONIA R. SEPULVEDA,§ MARILYN PESCI,\* JANET HARRISON,\* and SCOTT E. PLEVY¶

GASTROENTEROLOGY 2009;136:441-450



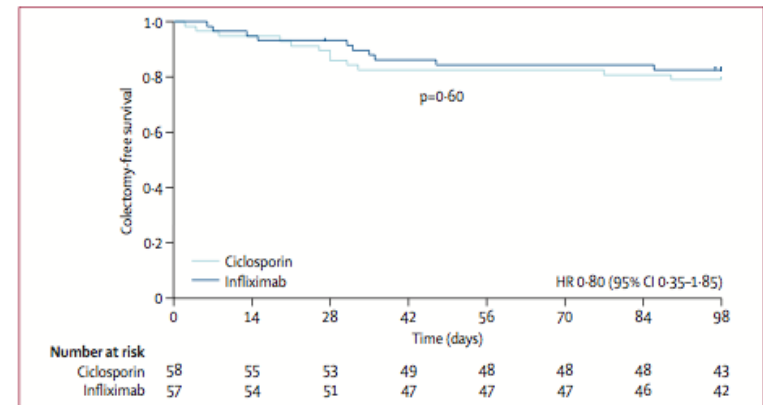
**Figure 1.** Percentage of patients in remission (endoscopic grade score of i0 or i1) vs recurrence (endoscopic grade score of i2, i3, or i4) of Crohn's disease at the 1-year endoscopic evaluation by random assignment to infliximab or placebo. Infliximab vs placebo:  $P = .0006$ .

## Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial

*Lancet 2012;380:1909*

David Laharie, Arnaud Bourrille, Julien Branche, Matthieu Allez, Yoram Bouhnik, Jerome Filippi, Frank Zerbib, Guillaume Savoye, Maria Nachury, Jacques Moreau, Jean-Charles Delchier, Jacques Cosnes, Elena Ricart, Olivier Dewit, Antonio Lopez-Sanroman, Jean-Louis Dupas, Franck Carbonnel,

N = 116 pacientes hospitalizados sin respuesta a 5 días de corticoides ev



**Figure 3:** Kaplan-Meier curves for colectomy-free survival



# Práctica clínica real

## Series de casos clínicos

### Información sobre situaciones no representadas en los ECA

#### – Pouchitis

[Inflamm Bowel Dis](#). 2012 May;18(5):812-7. doi: 10.1002/ibd.21821. Epub 2011 Aug 8.

#### **Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study.**

[Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O, Souto R, Mañosa M, Miranda J, García-Sánchez V, Gordillo J, Chacon S, Loras C, Carpio D, Maroto N, Menchén L, Rojas-Feria M, Sierra M, Villoria A, Marín-Jiménez I; Grupo joven GETECCU.](#)

Gastroenterology Units of Hospitals, Clínico Universitario, Santiago de Compostela, Spain. manubarreiro@hotmail.com

#### – Plastrón

[Inflamm Bowel Dis](#). 2012 Apr;18(4):691-6. doi: 10.1002/ibd.21783. Epub 2011 Jun 6.

#### **Abdominal phlegmons in Crohn's disease: outcomes following antitumor necrosis factor therapy.**

[Cullen G, Vaughn B, Ahmed A, Peppercorn MA, Smith MP, Moss AC, Cheifetz AS.](#)

Center for Inflammatory Bowel Disease, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02215, USA. gcullen@bidmc.harvard.edu

#### – VHB/VHC

#### **Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy**

C Loras,<sup>1</sup> J P Gisbert,<sup>2,3</sup> M Mínguez,<sup>4</sup> O Merino,<sup>5</sup> L Bujanda,<sup>3,6</sup> C Saro,<sup>7</sup> E Domenech,<sup>3,8</sup> J Barrio,<sup>9</sup> M Andreu,<sup>10</sup> I Ordás,<sup>3,11</sup> L Vida,<sup>12</sup> G Bastida,<sup>3,13</sup> F González-Huix,<sup>14</sup> M Piqueras,<sup>15</sup> D Ginard,<sup>16</sup> X Calvet,<sup>3,17</sup> A Gutiérrez,<sup>3,18</sup> A Abad,<sup>19</sup> M Torres,<sup>20</sup> J Panés,<sup>3,11</sup> M Chaparro,<sup>2,3</sup> I Pascual,<sup>4</sup> M Rodríguez-Carballeira,<sup>21</sup> F Fernández-Bañares,<sup>1</sup> J M Viver,<sup>1</sup> M Esteve,<sup>1</sup> for the REPENTINA study, GETECCU (Grupo Español de Enfermedades de Crohn y Colitis Ulcerosa) Group Gut 2010

Datos de  
efectividad y  
de seguridad

#### – Embarazo

#### **Safety of Thiopurines and Anti-TNF- $\alpha$ Drugs During Pregnancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease**

M.J. Casanova, MD<sup>1</sup>, M. Chaparro, MD, PhD<sup>2,3</sup>, E. Domènech, MD, PhD<sup>2,3</sup>, M. Barreiro-de Acosta, MD, PhD<sup>4</sup>, F. Bermejo, MD, PhD<sup>5</sup>, E. Iglesias, MD<sup>6</sup>, F. Gomollón, MD, PhD<sup>2,7</sup>, L. Rodrigo, MD, PhD<sup>8</sup>, X. Calvet, MD, PhD<sup>2,9</sup>, M. Esteve, MD, PhD<sup>2,10</sup>, E. García-Planella, MD<sup>11</sup>, S. García-López, MD, PhD<sup>12</sup>, C. Taxonera, MD, PhD<sup>13</sup>, M. Calvo, MD, PhD<sup>14</sup>, M. López, MD<sup>15</sup>, D. Ginard, MD<sup>16</sup>, M. Gómez-García, MD, PhD<sup>17</sup>, E. Garrido, MD<sup>18</sup>, J.L. Pérez-Calle, MD<sup>19</sup>, B. Beltrán, MD, PhD<sup>20</sup>, M. Piqueras, MD<sup>21</sup>, C. Saro, MD, PhD<sup>22</sup>, B. Botella, MD<sup>23</sup>, C. Dueñas, MD<sup>24</sup>, A. Ponferrada, MD<sup>25</sup>, M. Mañosa, MD, PhD<sup>2,3</sup>, V. García-Sánchez, MD, PhD<sup>4</sup>, J. Maté, MD, PhD<sup>1,2</sup> and J.P. Gisbert, MD, PhD<sup>1,2</sup>

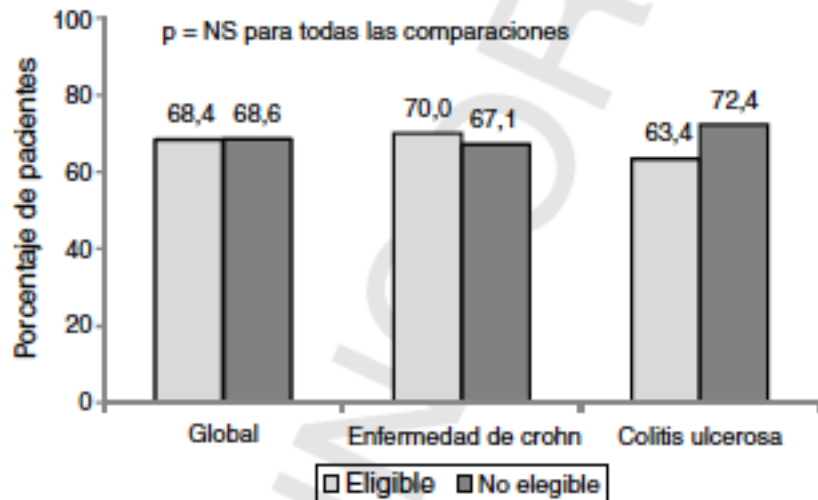


Los estudios observacionales, las series de casos, los ECA post comercialización y las recomendaciones de expertos aumentan y complementan la información de los ECA pivotaes





# Respuesta clínica en función de elegibilidad



**Figura 1** Respuesta global en enfermedad de Crohn y en colitis ulcerosa al año de tratamiento con anti-TNF en los pacientes elegibles y no elegibles para un ECA.

Pacientes no elegibles aumentan la heterogeneidad de las series clínicas

-Situaciones con tasas de respuesta esperadas bajas

Pouchitis 45%

Estenosis fibrosas

-Situaciones con tasas altas

Prevención recurrencia >90%

-Sin diferencias esperadas

Tto tópico asociado

Serologías VHC



La diferencia entre eficacia y efectividad no puede ser únicamente un problema de validez externa

## Estudio Efect 2

Estudio comparativo de efectividad y eficacia teórica



# Ensayo clínico aleatorizado (ECA)

- Estudio en condiciones ideales y controladas
- Seguimiento y evaluación controladas, con alta periodicidad.
- Se extraen todas las variables que puedan condicionar o interferir en el resultado. Intenta estudiar una sola variable
- Si aparece alguna variable durante el estudio que pueda condicionar el resultado se considera una violación del protocolo y se considera como fracaso.
  - Ej. Estudios biológicos se definía la intensificación como fracaso
- Busca demostrar diferencias significativas respecto al placebo (o a un comparador): Efecto Atribuible al Fármaco



# Práctica clínica

- Seguimiento de una cohorte, casos-control
- Prospectivos o retrospectivos
- Múltiples variables que influyen en el resultado
  - No se manipula ningún factor del estudio.
- Se realizan modificaciones y tratamientos adyuvantes para conseguir “el mejor manejo posible”
- Criterios respuesta/remisión/fracaso menos definidos (opinión del clínico)
- Traducen la práctica clínica (heterogénea): Efectividad



# Respuesta en los ECA y en PC de EC

Eficacia	Respondedores iniciales sem 2-6	Respuesta de los respondedores	Respuesta por IT (total)
ACCENT 1	59%	39%	23%
CHARM	58%	43%	25%

Efectividad		N	Respuesta	Tº seguimiento
Bélgica	EC - IFX	614	56%	4,6 años
Inglesa	EC - IFX	210	65%	2 años
Canadá	EC - IFX	133	56%	1 año
Efifect		365	68%	1 año

*Inducción: Accent 1 dosis IFX, Charm 80 y 40 mg Adalimumab*



# Efifect. Discrepancia eficacia efectividad

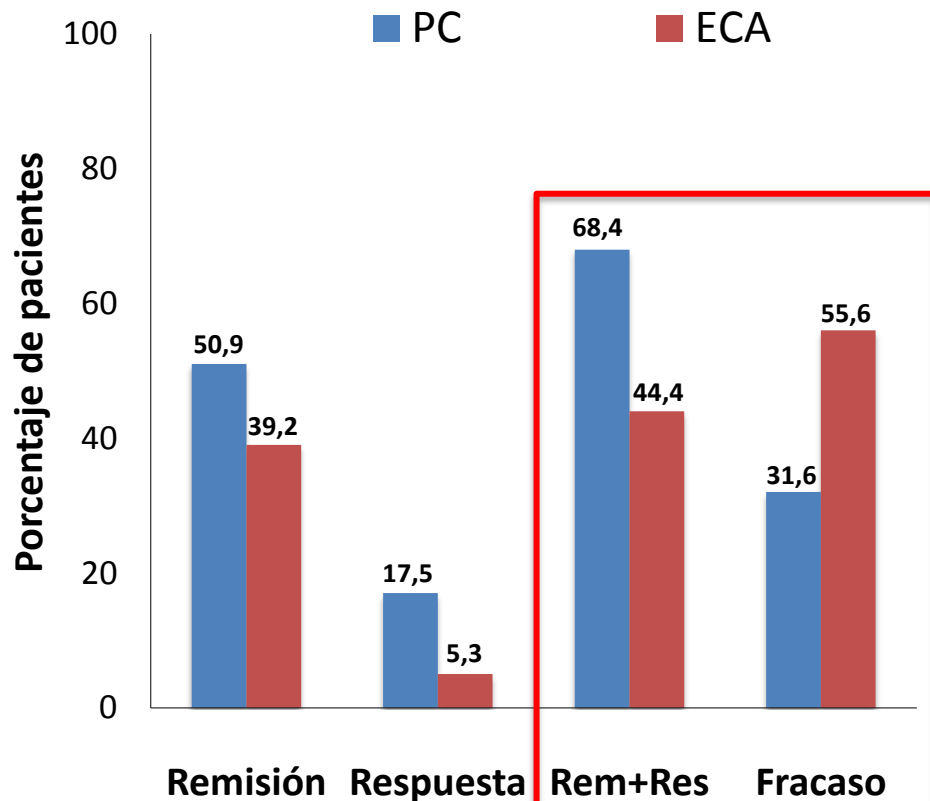
- Se incluyeron 171/365 que cumplían criterios de inclusión de los ECA
- Se evaluó beneficio clínico (remisión y respuesta) al año en PC
- Los pacientes con beneficio clínico fueron reevaluados siguiendo criterios de evaluación de los ECA extraídos de los manuscritos publicados (Ejercicio teórico)

	EC (n = 130)	CU (n = 41)
Edad (años) m $\pm$ DS	35,7 $\pm$ 13,0	40,3 $\pm$ 15,8
Sexo (mujer), n (%)	63 (54,8)	19 (47,5)
Fumadores, n (%)	39 (30,7)	4 (9,8)
Duración (años), M (IIQ)	6 (1-29)	5 (1-23)
Localización EC, n (%)		
L1	29 (22,5)	
L2	22 (17,1)	
L3	78 (60,5)	
EC perianal	62 (48,1)	
Patrón EC, n (%)		
B1	82(63,6)	
B2	14(10,9)	
B3	33(25,6)	
IHB, M (IIQ)	8 (0-16)	
Extensión CU, n (%)		
Pancolitis		27 (65,9)
Izquierda		29 (22,0)
Proctitis		5 (12,2)
Mayo parcial, M (IIQ)		6 (3-12)
IMM previo, n (%)	122 (93,8)	41 (100,0)
Anti-TNF naïve, n (%)	110 (85,9)	41 (100,0)

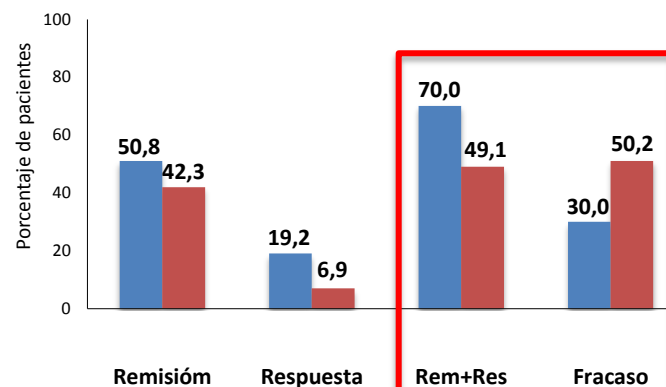


# Efifect. Resultados

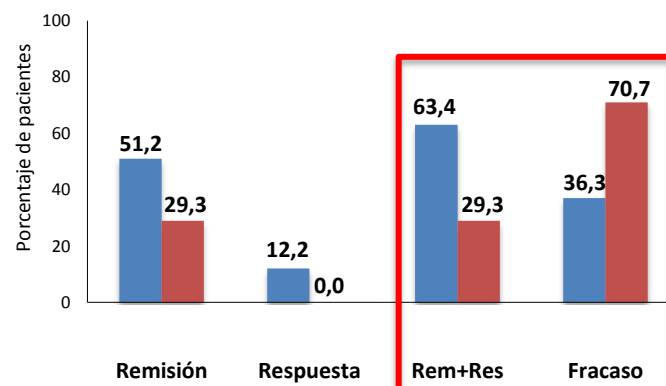
## Resultados al año para tratamiento anti-TNF en el total de los pacientes con EII (n=171)



## Resultados al año para tratamiento anti-TNF en EC (n=130)



## Resultados al año para tratamiento anti-TNF en CU (n=41)



p < 0,001 para todas



# Respuesta en los ECA y en PC de EC

Eficacia	Respondedores iniciales sem 2-6	Respuesta de los respondedores	Respuesta por IT (total)
ACCENT 1	59%	39%	23%
CHARM	58%	43%	25%
Efect cálculo teórico de eficacia			44%

Efectividad		N	Respuesta	Tº seguimiento
Bélgica	EC - IFX	614	56%	4,6 años
Inglesa	EC - IFX	210	65%	2 años
Canadá	EC - IFX	133	56%	1 año
Efect		365	68%	1 año

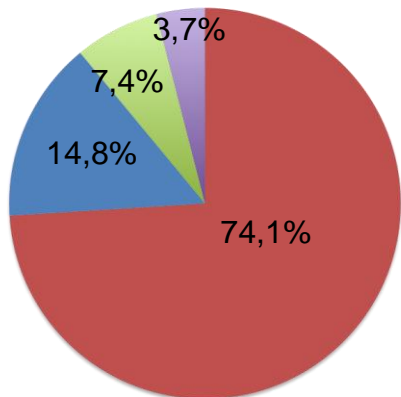




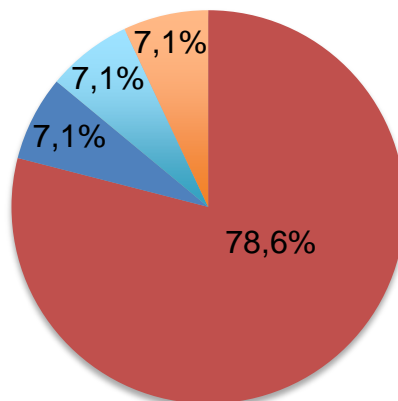
# Efifect. Resultados

## Motivos de discrepancia en los resultados entre PC y ECA:

### Enfermedad de Crohn



### Colitis ulcerosa



- Intensificación
- Ciclo esteroides
- Retraso en la administración
- Cirugía
- Ciclo antibióticos
- Reacción infusional

Una causa por paciente

Intensificación para mantener la respuesta: 23%

Cohorte inglesa: 21% a los 2 años. *Sprakes. JCC 2012*



# Conclusiones del estudio

Más de la mitad de los pacientes con EII tratados en práctica clínica con F biológicos no hubiesen entrado en los estudios pivotaes

- La efectividad fue similar entre elegibles y no elegibles

La efectividad en PC es superior a la eficacia teórica con los fármacos biológicos en la EII

- Los ECA subestiman la probabilidad de respuesta
- La intensificación es el principal factor de esta diferencia



# Complementariedad

Los ECA son la mejor aproximación que tenemos para estudiar la eficacia de un tratamiento

No representan a toda la población de pacientes

No refleja la forma en la que los fármacos se deben utilizar en la práctica clínica (evalúa la dosis de estudio)

No nos ayudan a elegir entre el fármaco evaluado y otros disponibles de eficacia ya probada

Los estudios observacionales en práctica real aportan información distinta, necesaria y complementaria.

Son necesarios para evaluar la respuesta terapéutica de los pacientes no elegibles y determinar la validez externa

Reflejan mejor la probabilidad de respuesta de un paciente de EII con un fármaco biológico



**Can randomised trials inform clinical decisions about individual patients?**

*David Mant*

THE LANCET • Vol 353 • February 27, 1999

*“Una decisión clínica requiere la evidencia de la eficacia de un ensayo clínico y la evidencia de la aplicabilidad a pacientes individuales de los estudios observacionales”*



Muchas gracias