

Evaluación Beneficio-Daño ***(Benefit- harm)***

Evaluación Efectividad-Riesgo ***(Effectiveness- Risk)***

Ola Caster

Uppsala Monitoring Centre

UMC Pharmacovigilance Training Course
28th May, 2012, Uppsala

Con agradecimientos para Ralph Edwards



Consideraciones

- Todos los medicamentos tienen riesgo de efectos adversos
- ¿Cómo podemos determinar si estos riesgos son demasiado grandes? esto es
 - Si el "balance beneficio-riesgo es positivo"
- Sencilla pregunta (?). sin una respuesta sencilla
- El objetivo es proporcionar un conocimiento sobre muchos de los aspectos de este problema



Una confusión de conceptos

- Términos usados para describir aspectos positivos de un tratamiento farmacológico:
 - Beneficio
 - Efectividad
 - Eficacia
- Términos usados para describir aspectos negativos:
 - Daño (*Harm*)
 - Riesgo
 - Peligro (*Hazard*)

¿Cuáles son las diferencias?



Los conceptos equilibrados

- Y dónde encontrar los datos -

- Eficacia vs peligro
 - Estudios pre-clínicos / clínicos
- Efectividad vs riesgo
 - Notificaciones espontáneas
 - Estudios de uso clínico posautorización
 - Registros/bases de datos Sanitarias
- Beneficio vs daño: lo que experimenta realmente un paciente o un grupo de pacientes
 - Notificaciones espontáneas



Beneficio y, su contrario, daño

- Estamos interesados en el beneficio y el daño a nivel individual
 - Lo que un paciente experimenta
- Beneficio
 - “Algo que contribuye o incrementa el bienestar de alguien”
 - Ejemplo: Cura del hipertiroidismo mediante cirugía
- Daño
 - Ejemplo:
 - Hipotiroidismo causado por la cirugía
 - Agranulocitosis sintomática provocada por los medicamentos antitiroideos



Beneficio vs efectividad y daño vs riesgo

- Efectividad
 - Relacionado tanto con la probabilidad como con la "magnitud" del efecto beneficioso
 - Representa lo que el fármaco produce en la población, en la práctica clínica habitual
- Riesgo
 - Relacionado con la probabilidad (incidencia) y el "impacto" de cierto efecto dañino
- Efectividad y riesgo se miden en la población; no se puede medir en un único paciente
 - Beneficio y daño, por otra parte, son lo que experimenta el paciente



¿Qué parámetros podemos usar para equilibrar la efectividad y el riesgo?

- ¿Son diferentes a los que podríamos usar para equilibrar los beneficios y los daños?
- **¿Cómo** podemos equilibrar ambos lados de la ecuación?



Tres dimensiones clave

Edwards et al., 1996

- **Gravedad (*Seriousness*)**
 - De las RAM
 - De la enfermedad (tratada y no tratada)
- **Duración**
 - De las RAM
 - De la enfermedad
 - De los efectos beneficiosos
- **Frecuencia (incidencia)**
 - De las RAM
 - De la enfermedad
 - Del tratamiento exitoso



Descripción de las dimensiones clave

	Alto	Medio	Bajo
Gravedad <i>(Seriousness)</i>	Mortal	Discapacitante	Incómodo
Duración	Permanente	Persistente	Temporal
Incidencia	Común	Infrecuente	Raro

- Recordar: esto se aplica a la enfermedad que está siendo tratada, cómo el fármaco modifica la enfermedad, y algunas RAM
- Puede ser cuantificado

Ejemplo: Efalizumab / natalizumab y LMP (*PML*)

- Dos fármacos de mecanismo de acción similar, con el mismo problema de seguridad (Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva: LMP; *Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML*)
 - Muy infrecuente, pero muy grave (con frecuencia, mortal)
- Natalizumab (Tysabri®) usado como última elección en el tratamiento de Esclerosis Múltiple (EM)
 - Enfermedad de baja gravedad, al menos en parte de los casos
 - Decisión: Usar en subgrupos; seguimiento de la seguridad
- Efalizumab (Raptiva®) usado como última elección en el tratamiento de psoriasis
 - Incómodo, pero no es enfermedad habitualmente grave
 - Decisión: Retirada del mercado

¿Comentarios?



¿Absoluto o relativo?

- ¿Podemos evaluar la efectividad-riesgo de un fármaco (para una indicación determinada) sin considerar las terapias alternativas?
- Lo más probable es que NO: Si 2 fármacos son igualmente eficaces y ambos tienen perfiles aceptables de riesgos pero diferentes, escogeremos aquel con el perfil de riesgos más favorable
 - Sin embargo, retirada de efalizumab: No incluso reconociendo su uso como tratamiento de última elección, i.e. se considera que los riesgos superan la efectividad *absolutamente*

¿Es esto cierto?



De los principios al método

- Conocemos los aspectos a tener en cuenta, por lo tanto, ¿cuál es el problema?



De los principios al método

- ¿Cuál es la importancia relativa de la frecuencia, gravedad, y duración?
 - Ejemplo típico: Detección de RAM raras pero graves para un fármaco eficaz en una enfermedad ligeramente grave
 - Daño perjudicial a un beneficio moderado vs manejable en miles de pacientes (o incluso en cientos de miles)
- ¿Con qué datos?
 - Los tipos diferentes de datos pueden ser *muy* diferentes
 - Estudios en animales, estudios clínicos aleatorizados, estudios clínicos observacionales, bases de datos sanitarias, estudios de calidad de vida, notificaciones espontáneas...
 - ¿Cómo sopesamos una eficacia estimada del 60% en un Ensayo Clínico Controlado frente a 5 notificaciones espontáneas?



Ejemplo: alosetron

- Indicado para mujeres con diarrea severa prominente relacionada con SCI (síndrome de colon irritable; *IBS, irritable bowel syndrome*)
- Retirado del mercado en el año 2000 debido a complicaciones graves (estreñimiento, colitis isquémica), pero se relanzó en 2002
- ¿Qué conocemos sobre las 'dimensiones clave', y de qué fuentes de información hemos reunido estos datos?



Alosetron

	SCI no tratado	SCI tratado	Complicaciones (solo graves)
Gravedad (<i>seriousness</i>)	¿'inconveniente'? ¿'discapacitante'?	'alivio adecuado' (<i>ensayos clínicos</i>)	Algunos requieren hospitalización y cirugía; algunos incluso mortal (<i>notificaciones espontáneas</i>)
Duración	¿'persistente'? (<i>variable</i>)	12 semanas? 6 meses? (<i>variable</i>)	Temporal-permanente (<i>variable</i>)
Incidencia	'común'	Alivio adecuado en 42% vs 28% con cuidado estándar (<i>ensayos clínicos</i>)	'raro' Alrededor de 3/1000 del total Alrededor 1/50 de las mortales (<i>ensayos clínicos + notificaciones espontáneas</i>)

Alosetron

- Aspectos fundamentales:
 - ¿Merece la pena tratar una condición no letal con un fármaco que puede causar complicaciones letales?
 - Si es así, ¿cuándo? ¿que tal en este caso?
 - ¿Qué hacer con toda la incertidumbre y con la mezcla de las fuentes de datos?
- Conclusión: Incluso si conocemos qué dimensiones son relevantes para el problema, no hay una vía sencilla para alcanzar una solución



De los principios al método

- ¿Poblacional o individual? (Cf. riesgo-efectividad o beneficio-daño)
 - Poblacional: p.ej., una decisión reguladora
 - Individual: p.ej., la elección de una terapia para un paciente determinado
 - Un individuo determinado podría vivir con el riesgo de un efecto adverso grave si el beneficio para ese individuo es suficientemente grande
 - *“Yo preferiría morir seca que vivir en un infierno húmedo”*
 - Cita real de una mujer mayor, de 90 años, cuando se retiró la terodilina(*) del mercado
 - Individuos diferentes pueden *percibir* los riesgos de forma diferente

(*) terodilina, para incontinencia urinaria, con toxicidad cardiovascular (torsade de pointes, arritmias)



¿Qué más se debe considerar?

- ¿Existe una causalidad incierta alrededor de algunos efectos?
 - p.ej., una señal de seguridad emergente
- ¿Cómo se perciben los riesgos?
 - En general
 - En pacientes individuales
- Juicios de valor



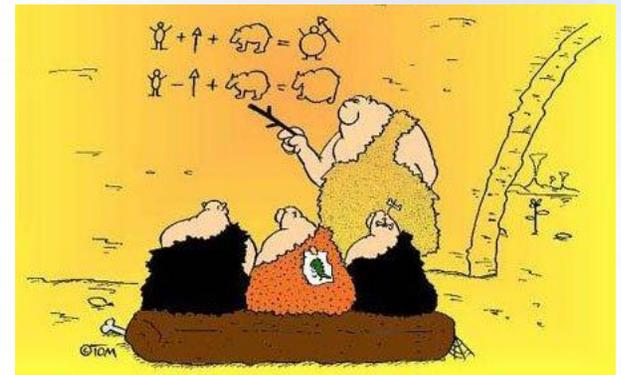
... y más ...

- ¿Interacciones farmacológicas?
- ¿Cumplimiento?
 - p.ej., debido al retraso en aparecer los beneficios
- ¿Riesgo de uso inadecuado?
 - p.ej., abuso
- ¿Importantes diferencias entre sub-grupos de pacientes?



¿Cualitativo, semi-cuantitativo, o cantitativo?

- ¿Podemos poner números en todo esto?
- Un asunto de debate científico
- Grupo de Trabajo del CHMP sobre métodos de evaluación de beneficio-riesgo, "Reflection Paper" (2008):
 - *"El juicio de expertos debe seguir siendo el puntal de la evaluación beneficio-riesgo para la autorización de un medicamento. No es esperable que la evaluación cuantitativa de la relación beneficio-riesgo reemplace a la evaluación cualitativa."*
- Sin embargo, esto puede cambiar...



Un método ideal debería...

- ... tener en cuenta tanto la frecuencia como la 'magnitud' (duración y gravedad)
- ... considerar efectos múltiples, i.e., varias RAM
- ... ser posible para evaluar un único fármaco o comparar varios fármacos
- ... considerar todas las fuentes de datos
- ... permitir la incertidumbre
- ... ser aplicable a la población o al individuo, según sea necesario

UMC tiene un método en fase piloto



Un método ideal debería...

- ... ser transparente!



Métodos antiguos, ejemplos

- Número-necesario-para-tratar (NNT) y número-necesario-para-dañar (NND) (*/harm, NNH*) (Laupacis et al., 1988; Mancini et al., 1999)
 - Efecto beneficioso único, efecto adverso único
 - Principalmente útil para un único EC aleatorizado
- “Regla de Tres” (Edwards et al., 1996)
 - Tres dimensiones (gravedad, frecuencia, duración)
 - Enfermedad, efecto del fármaco en la enfermedad, efectos adversos
 - Tres efectos adversos más graves y más frecuentes



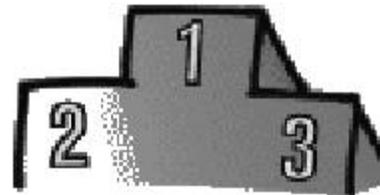
Métodos más complejos, ejemplos

- Basado en análisis de decisiones (p.ej., Mussen et al., 2007; Felli et al., 2009)
 - En su mayor parte basado en criterios: definir la jerarquía de criterios relevantes; evaluar la importancia relativa de estos criterios; y puntuar a los fármacos diferentes en los criterios
- Basado en modelos estadísticos
 - Modelos "Global" (p.ej., Sutton et al., 2005)
 - Simulaciones basada en Pacientes (p.ej., van Staa et al., 2008)



... y el ganador es?

- Ningún método ha conseguido aún un uso generalizado
 - Ámbito Académico
 - Ámbito Regulator
- Informe CIOMS IV, 1998:
 - *“Es un aspecto frustrante de la evaluación beneficio-riesgo que no se haya definido y probado un algoritmo o un método de medida que combine los datos de beneficio y de riesgo, y que pueda permitir hacer comparaciones cuantitativas sencillas de las diferentes opciones de tratamiento. Los métodos de este tipo podrían facilitar la toma de decisiones para los pacientes y los médicos.”*



Una perspectiva más amplia de farmacovigilancia

- **Detección de señales de sospechas de RAM y elaboración de hipótesis sobre el tamaño del riesgo y si existen pacientes susceptibles**

Decision 1

- **Análisis de todos los aspectos sobre la señal, en particular confirmación (o refutación) de la hipótesis, estimación**

Decision 2

- **Consideración de los posibles aspectos de efectividad-riesgo en la terapia (comparativos)**

- ¿Cómo hacerlo?
- Economía

Decision 3

- **Comunicación de información a los profesionales sanitarios y a los pacientes de una forma útil. Y posible acción reguladora.**

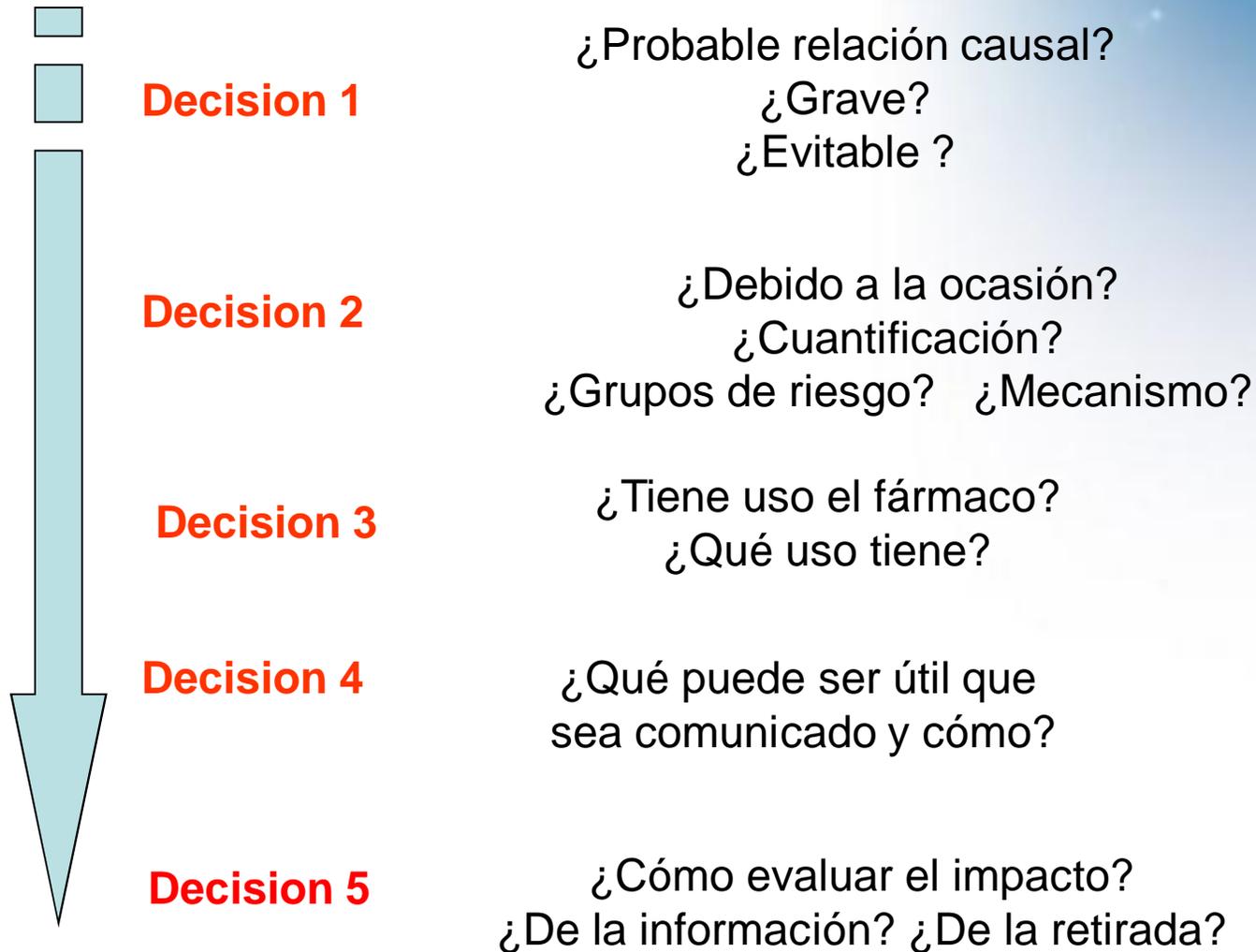
Decision 4

- **Evaluación de las consecuencias.**

Decision 5



Cinco actividades amplias y esenciales para farmacovigilancia:



¿Se toman decisiones – con o sin métodos!

- Una nueva solicitud de medicamento debe autorizarse – o no
- Con un nuevo problema de seguridad se ha de actuar – o no
 - Notificaciones espontáneas tienen un impacto sustancial (p.ej., Clarke et al., 2006; Olivier et al., 2006)
- Deben tomarse decisiones con terapias individuales
 - ¡También es una opción no dar tratamiento!
- Una carencia de buenos métodos implica:
 - Menos transparencia
 - Menos consistencia
 - Peor comunicación



Comunicación

- “El mensaje correcto para la audiencia adecuada mediante el medio correcto”
- La información sobre “seguridad” (con frecuencia, riesgo) de los medicamentos debe estar en contexto
 - Con la efectividad
 - Comparada con otras alternativas (Cf. Vioxx)
 - En tiempo y lugar adecuados
- Una buena comunicación promueve
 - Acción apropiada por parte de los profesionales sanitarios
 - Acción apropiada por parte de los pacientes



Resumen y conclusiones I

- Conceptos con diferentes significados no deben ser confusos
- Las evidencias de efectividad y de riesgo seleccionan probables mejores terapias
 - En la toma de decisiones sobre políticas
 - Y orienta el uso en pacientes individuales
- Las evaluaciones clínicas del beneficio y del daño experimentan unas decisiones de selección muy acertadas
 - En pacientes individuales
 - Y contribuye con información cualitativa para decisiones de políticas
- Tanto el riesgo como la efectividad pueden ser formulados en términos de gravedad, frecuencia y duración



Resumen y conclusiones II

- Actualmente la evaluación beneficio-daño/ efectividad-resgo depende del juicio de expertos
 - Métodos más formales necesitan desarrollo y tiempo para madurar
- Se toman las decisiones con o sin métodos formales
- La comunicación es un aspecto clave



Referencias I

- Edwards IR, Wiholm B-E, Martinez C. Concepts in Risk-Benefit Assessment. *Drug Safety*, 1996; 15(1): 1-7.
- http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000542/WC500057848.pdf (Raptiva)
- http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000603/WC500044686.pdf (Tysabri)
- http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2010/01/WC500069634.pdf (Eval B-R)
- Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *New England Journal of Medicine*, 1988; 318(26): 1728-1733.
- Mancini G, Schulzer M. Reporting Risks and Benefits of Therapy by Use of the Concepts of Unqualified Success and Unmitigated Failure. *Circulation*, 1999; 99: 377-383.



Referencias II

- Mussen F, Salek S, Walker, S. A quantitative approach to benefit-risk assessment of medicines - part 1: the development of a new model using multi-criteria decision analysis. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2007; 16(S1): S2-S15.
- Felli JC, Noel RA, Cavazzoni, PA. A Multiattribute Model for Evaluating the Benefit-Risk Profiles of Treatment Alternatives. *Medical Decision Making*, 2009; 29(1): 104-115.
- Sutton A, Cooper N, Abrams K, Lambert P, Jones D. A Bayesian approach to evaluating net clinical benefit allowed for parameter uncertainty. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2005; 58(1): 26-40.
- van Staa TP, Cooper C, Barlow D, Leufkens HG. Menopause. 2008 Mar-Apr;15(2):374-81. Individualizing the risks and benefits of postmenopausal hormone therapy. *Menopause*, 2008; 15(2): 374-381.



Referencias III

- Working CIOMS Group IV. Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. CIOMS: Geneva, 1998.
- Clarke A, Deeks JJ, Shakir SAW. An assessment of the publicly disseminated evidence of safety used in decisions to withdraw medicinal products from the UK and US markets. *Drug Safety*, 2006; 29(2): 175-181.
- Olivier P, Montastruc JL. The nature of the scientific evidence leading to drug withdrawals for pharmacovigilance reasons in France. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2006; 15(11): 808-812.

