



**Universidad**  
Zaragoza

## **Trabajo Fin De Máster**

### **EFFECTIVIDAD DEL PLACEBO EN INDUCCIÓN EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: METAANÁLISIS DE ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS**

---

PLACEBO RESPONSE RATES IN INDUCTION FOR  
INFLAMMATORY BOWEL DISEASE: META-ANALYSIS OF  
RANDOMIZED CLINICAL TRIALS

#### **AUTORA:**

LAURA ALMENARA MICHELENA

#### **DIRECTORES:**

DIEGO CASAS DEZA

SANTIAGO GARCÍA LÓPEZ

**Máster de iniciación a la investigación en  
Medicina**

**UNIZAR**

CURSO 2022-23

## ÍNDICE

<b>1.ABREVIATURAS</b> .....	<b>3</b>
<b>2.RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>3.ABSTRACT</b> .....	<b>6</b>
<b>4.INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>8</b>
4.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL .....	8
4.1.1. DEFINICIÓN. ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA.....	8
4.1.2. EPIDEMIOLOGÍA. ....	8
4.1.3. ETIOLOGÍA. ....	9
4.1.3.1. FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES .....	10
4.1.3.2. RESPUESTA INMUNITARIA.....	11
4.1.3.3. FACTORES MICROBIANOS .....	12
4.2. USO DE PLACEBO EN INVESTIGACIÓN.....	12
4.2.1. DEFINICIÓN.....	12
4.2.2. EFECTO PLACEBO.....	13
4.2.3. INDICACIONES DEL USO DE PLACEBO .....	13
4.2.4. SESGOS EN ESTUDIOS DERIVADOS DEL USO DE PLACEBO .....	14
4.3. RELACIÓN ENTRE ENF. INFLAMATORIA INTESTINAL Y PLACEBO.....	15
<b>5.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b> .....	<b>16</b>
<b>6.HIPÓTESIS</b> .....	<b>16</b>
<b>7.OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
<b>8.MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>17</b>
8.1. FUENTES DE DATOS Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	17
8.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	17
8.3. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS Y EXTRACCIÓN DE LOS DATOS.....	18
8.4. SÍNTESIS DE DATOS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	18
<b>9.RESULTADOS</b> .....	<b>19</b>
9.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA .....	19
9.2. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS .....	20

9.3. RESULTADOS SOBRE ENFERMEDAD DE CROHN.....	22
9.3.1. RESPUESTA CLÍNICA .....	22
9.3.2. REMISIÓN CLÍNICA.....	23
9.3.3. REMISIÓN LIBRE DE CORTICOIDES .....	25
9.3.4. RESPUESTA ENDOSCÓPICA .....	26
9.3.5. REMISIÓN ENDOSCÓPICA.....	27
9.3.6. ANÁLISIS ESTRATIFICADO EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO.....	28
9.4. RESULTADOS SOBRE COLITIS ULCEROSA .....	29
9.4.1. RESPUESTA CLÍNICA .....	29
9.4.2. REMISIÓN CLÍNICA.....	31
9.4.3. RESPUESTA ENDOSCÓPICA .....	32
9.4.4. REMISIÓN ENDOSCÓPICA.....	33
9.4.5. ANÁLISIS ESTRATIFICADO EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO.....	35
<b>10.DISCUSIÓN .....</b>	<b>36</b>
<b>11.CONCLUSIONES .....</b>	<b>40</b>
<b>12.BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>41</b>

## 1. ABREVIATURAS

- CI: Colitis inclasificable
- CU: Colitis ulcerosa
- EC: Enfermedad de Crohn
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
- IMC: Índice de Masa Corporal
- RM: Resonancia Magnética
- TC: Tomografía Computerizada

## 2. RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad inflamatoria intestinal es una de las enfermedades catalogadas por las agencias reguladoras como de alta respuesta al placebo. Para el diseño de los ensayos clínicos es fundamental conocer la respuesta a placebo esperable, evitando errores en el cálculo de tamaño muestral. Dada la variabilidad de las tasas de respuesta en los ensayos clínicos disponibles, la realización de un metaanálisis puede ofrecer información muy relevante al respecto. Los objetivos del estudio fueron evaluar las tasas de respuesta y remisión al placebo, tanto clínica como endoscópica, en los ensayos clínicos en enfermedad inflamatoria intestinal, además de evaluar posibles factores relacionados con el diseño que pudieran influir en dichas tasas.

**Material y métodos:** Para el presente metaanálisis se han analizado los ensayos clínicos controlados con placebo, ciegos para el paciente, en fase III, en el escenario de inducción con fármacos biológicos o pequeña molécula en adultos con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa luminalmente activa. Las proporciones de respuesta clínica, remisión clínica, remisión clínica libre de corticoides, respuesta endoscópica y remisión endoscópica se agruparon utilizando modelos de efectos aleatorios o efectos fijos. Se ha realizado un análisis estratificado en función de las variables de los estudios, para evaluar posibles causas de heterogeneidad. La heterogeneidad de los estudios se ha evaluado mediante el estadístico  $I^2$ . Para evaluar el riesgo de sesgo de publicación se han empleado la regresión de Egger y diagramas de embudo (funnel plots).

**Resultados:** De los 2088 estudios identificados inicialmente, 42 estudios fueron elegibles para su inclusión en el análisis: 18 referentes a EC, y 24 a CU. Se ha obtenido una respuesta clínica elevada, tanto para EC como para CU, en torno al 30%. Sin embargo, la remisión clínica en EC (16%) es el doble que en la CU (8%). Es inferior la respuesta al placebo obtenida en los parámetros endoscópicos, siendo también la respuesta (10% en EC, 19% en CU) mayor que la remisión (4% en EC, 5% en CU). En EC presentan una mayor respuesta a placebo el tratamiento oral y en aquellos ensayos sin restricción en función de los fármacos utilizados previamente, mientras que en la CU lo hace el subcutáneo y aquel que no podía recibir tópico. Se ha detectado un posible sesgo de publicación en los parámetros objetivos (respuesta y remisión endoscópica).

**Conclusiones:** La respuesta al placebo obtenida en los parámetros clínicos en EII es elevada. Sin embargo, cuanto más objetivo es el parámetro evaluado, menor es la efectividad del placebo, siendo la respuesta clínica mayor que la remisión clínica, seguida finalmente por los parámetros endoscópicos. De ahí la importancia de incluir en los ensayos parámetros endoscópicos objetivos. En cuanto al análisis estratificado, no se observan grandes diferencias.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, placebo

### 3. ABSTRACT

**Introduction:** Inflammatory bowel disease is categorized by regulatory agencies as highly placebo-responsive. Therefore, it is crucial to determine the expected placebo response for the design of clinical trials, in order to avoid errors in sample size calculation. Given the variability of response rates observed in the available clinical trials, a meta-analysis can provide pertinent information. Thus, a meta-analysis can serve to provide apt insights in this regard. The study's aims were to assess response and remission rates in inflammatory bowel disease clinical trials using placebo, applying both clinical and endoscopic evaluations. Additionally, the research aimed to investigate any potential disease-related factors, as well as design-related factors that could impact these rates.

**Methods:** For this meta-analysis, we have examined patient-blinded, placebo-controlled, phase III clinical trials investigating the induction phase of biologics in adult patients with Crohn's disease or luminal ulcerative colitis. The trials were conducted in accordance with established regulatory guidelines and employed rigorous patient-blinding protocols. The results of the analysis provide valuable insights into the efficacy and safety of biologics in this population. Clinical response rates, clinical remission, corticosteroid-free clinical remission, endoscopic response, and endoscopic remission were combined using either random-effects or fixed-effects models. Stratified analysis, based on study variables, was used to evaluate potential sources of heterogeneity. The heterogeneity of the studies was evaluated using the  $I^2$  statistic. To evaluate the potential for publication bias, Egger's regression p-value and funnel plots were employed.

**Results:** Out of the 2088 studies that were identified at the beginning, only 42 studies qualified for inclusion in the analysis- with 18 for CD and 24 for UC. Both CD and UC have shown a high clinical response of approximately 30%. Nevertheless, CD (clinical remission 16%) has twice the clinical remission rate as UC (8%). Placebo response for endoscopic parameters is lower, and response (10% in CD, 19% in UC) is also higher than remission (4% in CD, 5% in UC). In Crohn's disease, oral treatment and treatment following previous failures showed greater responsiveness to placebo, whereas in ulcerative colitis, subcutaneous treatment and those who could not receive topical treatment were more responsive to placebo. We detected a potential publication bias in the objective parameters like response and endoscopic remission.

**Conclusions:** The placebo response achieved on clinical endpoints in IBD is significant. Clinical response supersedes clinical remission, which in turn supersedes endoscopic endpoints. Nevertheless, the effectiveness of placebo decreases with increasing objectivity of the endpoint assessed. Thus, objective endoscopic parameters need to be incorporated in trials. Stratified analysis reveals no significant differences.

**KEY WORDS:** Inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis, placebo



## 4. INTRODUCCIÓN

### 4.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

#### 4.1.1 DEFINICIÓN. ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCEROSA

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es un grupo de enfermedades crónicas, formado por la Enfermedad de Crohn (EC), la Colitis Ulcerosa (CU) y la Colitis Inclasificable (CI). Estas enfermedades, cuya etiología es multifactorial y desconocida, se caracterizan por evolucionar en forma de brotes, alternando periodos de actividad con otros de remisión.<sup>1</sup>

Provocan principalmente trastornos digestivos e inflamación del tracto gastrointestinal y, a diferencia de otras enfermedades inflamatorias, no pueden suprimirse fácilmente. En consecuencia, se estimula el sistema inmunitario y se produce daño en el tubo digestivo, lo que provoca la sintomatología clásica de la EII: dolor, diarrea, sangrado rectal, fiebre, pérdida de peso...entre otros.<sup>2</sup>

A pesar de las similitudes entre los síntomas de ambas enfermedades, existen algunas diferencias entre CU y EC. La EC puede causar inflamación transmural y afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal (boca-ano) de forma no continua, siendo el íleon terminal y la región perianal las zonas afectadas con mayor frecuencia. Por el contrario, la CU se caracteriza por la inflamación continua de la mucosa y se limita al intestino grueso.<sup>3</sup>

#### 4.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La EII es un problema de salud global, con una incidencia creciente sostenida en prácticamente todos los países industrializados durante el siglo XXI.<sup>1</sup>

Se trata de una entidad más frecuente en los países occidentales, particularmente en los del norte de Europa y América del norte. En Occidente, la incidencia y prevalencia de la EII ha aumentado en los últimos 50 años hasta situarse en 8-14/100.000 y 120-200/100.000 personas-año para CU y 6-15/100.000 y 50-200/100.000 personas-año para EC.<sup>4</sup> Los datos sobre prevalencia de la EII son escasos, pero importantes. En Europa, la prevalencia de EC varía de 8 a 214/100.000 y la de CU de 21 a 294/100.000. Cuando se extrapolan los valores a la Comunidad Europea, se estima que son alrededor de 1 millón de personas con EC y 1,4 millones con CU en Europa.<sup>5</sup> En España, en un estudio de Chaparro M. et

al, se documentó una incidencia global acumulada (casos/100.000 personas-año) durante el primer año de seguimiento de 16,2 para EII, siendo de 7,4 para EC y de 8,1 para CU. La incidencia de EC fue algo mayor en el centro de España, mientras que la de CU fue mayor en el norte del país (Asturias y Navarra).<sup>6</sup>

Se trata de una enfermedad con pico de incidencia entre la segunda y la cuarta década de la vida, sin predilección particular por género. La EC tiende a afectar a pacientes de forma más temprana, con una edad promedio de 15 a 25 años, siendo de 23 a 35 años en la CU.<sup>1</sup> Algunos estudios sugieren que se podría producir un segundo pico de incidencia entre los 60 y los 70 años.

La EII pediátrica representa del 7-20% de todos los casos.<sup>4</sup> Tal es así que en un estudio reciente se estableció una incidencia de EII (combinando EC, CU y CI) de 32 casos por 100.000 pacientes-año en población infantil, con un OR de 1.2 por punto de IMC.<sup>7</sup>

Por otro lado, se ha visto que a medida que los países se industrializan, aumentan sus tasas de incidencia de EII. Del mismo modo, quienes viven en centros urbanos también presentan más probabilidades de verse afectados que aquellos que habitan en un entorno rural.

En cuanto a la etnia, históricamente afectaban con mayor frecuencia a las personas de etnia blanca (en particular a los de herencia judía Ashkenazi), sin embargo, durante la última década la incidencia ha ido en aumento tanto en las poblaciones asiáticas como hispanas.<sup>1</sup>

### **4.1.3 ETIOLOGÍA**

Pese a los múltiples avances realizados en los últimos años acerca del tratamiento o la evolución de la EII, su etiología sigue siendo desconocida. A día de hoy se acepta la teoría que enuncia que se trata de una enfermedad multifactorial, incluyendo factores genéticos y ambientales, relacionados con la dieta, la microbiota intestinal, etc.<sup>3</sup>

Así pues, se cree que la EII es el resultado de una o varias exposiciones ambientales en un huésped genéticamente predispuesto.

Estos desencadenantes ambientales permiten que la desregulación inmunitaria genéticamente predispuesta provoque una respuesta anómala del sistema

inmunitario que, en última instancia, conduce a una inflamación intestinal persistente y, en algunos casos, extraintestinal.

#### **4.1.3.1 FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES**

Se han identificado más de 200 loci genéticos de riesgo, pocos de los cuales tienen una fuerte asociación con la EII. De hecho, se cree que la contribución de los loci genéticos supone menos del 50% y que el efecto es mayor en la EC que en la CU.

Además, el rápido aumento de la incidencia de la EII asociado a la industrialización, primero observada en las sociedades occidentales y ahora en muchos países asiáticos, apoya esta idea.

Por lo tanto, sigue habiendo un gran interés en comprender el papel de los factores de riesgo ambientales.

#### **Tabaco**

De entre todos ellos, el tabaco sigue siendo el factor ambiental más ampliamente estudiado en la EII. Desde la primera asociación inversa descrita entre CU y tabaquismo en 1982, estudios posteriores han confirmado el efecto protector del tabaquismo sobre el desarrollo de CU, con una menor tasa de recaídas.<sup>8-10</sup> Contrariamente al efecto sobre la CU, fumar aumenta el riesgo de EC y se asocia con una mayor tasa de complicaciones postoperatorias y, especialmente, de recidiva post-quirúrgica.<sup>11</sup>

#### **Dieta**

Se ha demostrado que las dietas ricas en grasas animales y azúcares, y bajas en fibra se han implicado en el desarrollo de la EII dado que tienen cierto efecto proinflamatorio: se asocia con cambios en la microbiota intestinal, una reducción de la capa mucosa intestinal y el consiguiente aumento de la permeabilidad intestinal y activación del sistema inmunitario. Además, las prácticas modernas de producción permiten cambiar no sólo la composición fundamental de los alimentos, sino también introducir numerosos aditivos y contaminantes poco estudiados, como pesticidas, bifenilos policlorados, conservantes y metales pesados, que pueden actuar como desencadenantes de la EII.

## **Fármacos**

Así mismo, se ha demostrado que los fármacos que alteran la microbiota del huésped (microbioma) como los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos y los anticonceptivos, aumentan el riesgo de desarrollar EII.<sup>12</sup>

## **Estrés psicosocial**

En el contexto de la EII, el estrés psicosocial supone una perturbación de la homeostasis del "eje entero-cerebral".

Las alteraciones relacionadas con el estrés incluyen el aumento de la permeabilidad intestinal, la modulación del sistema inmunitario y la modulación de la expresión génica microbiana y su virulencia mediante la liberación luminal de norepinefrina.

## **Otros**

Otros factores como el déficit de vitamina D, los alimentos refrigerados, el consumo de aceite de pescado, la lactancia materna o el contacto con animales en la infancia... han sido relacionados de forma directa o inversa con el desarrollo de EII.<sup>2-3</sup>

Además de los factores genéticos y los factores ambientales, la flora microbiana intestinal y la respuesta inmunitaria, son sin duda factores involucrados y funcionalmente integrados en la patogenia de la EII.

### **4.1.3.2 RESPUESTA INMUNITARIA**

Se ha considerado clásicamente que la respuesta inmunitaria adaptativa desempeña un papel importante en la patogenia de la EII, dado que las respuestas mediadas por células T se amplifican tanto en EC como en CU.

En la EC, la inflamación se desencadena por una respuesta amplificada de linfocitos T-helper (Th) 1 y Th17. Esto conduce a la secreción de citocinas proinflamatorias (IL 17, IFN gamma y TNF alfa) que conducen a un ciclo de inflamación que se autoperpetúa. En el caso de la CU, la respuesta se encuentra mediada por linfocitos Th2, lo que conduce a una activación más eficiente de las células B y las células T asesinas naturales, y está mediada principalmente por IL-5 e IL-13.<sup>12</sup>

Ligada íntimamente con la inmunidad innata se encuentra la barrera intestinal, constituida por células epiteliales intestinales (enterocitos, células caliciformes, células neuroendocrinas, células de Paneth y células M) y células inmunitarias. Estudios en modelos animales han demostrado que alteraciones de dicha barrera colaboran en el desarrollo de EII.<sup>13</sup>

Así mismo, alteraciones como defectos en las células de Paneth, actividad de macrófagos atenuada y acumulación de células dendríticas en la lámina propia del intestino, entre otros muchos, han sido relacionadas con el desarrollo de EII.<sup>1</sup>

#### **4.1.3.3 FACTORES MICROBIANOS**

El microbioma intestinal cuenta con aproximadamente 1150 especies bacterianas y cada huésped individual tiene aproximadamente 160 especies.<sup>14</sup> Muchos estudios han examinado la flora intestinal de la EC y la CU, tanto en segmentos inflamados como no inflamados, encontrando que existe una biodiversidad significativamente reducida en el microbioma fecal de pacientes con EII en comparación con controles sanos.<sup>15</sup>

Polovsky et al., en su experimento de cultivo microbiano, demostraron que los niveles de Bacteroidetes en pacientes con EC aumentaron en comparación con personas sanas, mientras que Lactobacillus y Bifidobacterium disminuyeron.<sup>16</sup> Según otros estudios, los niveles de enterobacterias aumentaron significativamente en pacientes con EC.<sup>3</sup> El grupo de Marteau et al. mostraron que los niveles de E. coli y Bacteroidetes en la flora intestinal normal eran más altos en personas con EII.<sup>17</sup>

El aumento de bacterias mucolíticas, que conducen a la ruptura de la barrera epitelial, asociado al aumento de bacterias adheridas al epitelio intestinal, afectan a la permeabilidad del intestino y alteran la composición general del microbioma, contribuyendo al desarrollo de EII.<sup>18</sup>

## **4.2. USO DE PLACEBO EN INVESTIGACIÓN**

### **4.2.1 DEFINICIÓN**

Se define como placebo toda sustancia que carece de actividad farmacológica pero que puede tener un efecto terapéutico cuando el paciente al que se le administra tiene el convencimiento de que se trata de un fármaco verdaderamente efectivo.<sup>19</sup>

Los placebos suelen estar compuestos por sustancias edulcoradas (píldoras) o sueros inactivos (líquidos), con apariencia similar a un fármaco real.

Uno de los usos más frecuentes del placebo se da en los ensayos clínicos de nuevos medicamentos.<sup>20</sup> Así pues, en el caso de que se utilice placebo, los sujetos del ensayo deben saber que pueden ser tratados con éste, aunque luego no podrán conocer si están tomando el placebo o el fármaco (enmascaramiento). Además, si se utiliza placebo, deben incluirse en el diseño del estudio "cláusulas de rescate" que permitan pasar a un sujeto del grupo placebo al grupo de fármaco experimental si su evolución clínica empeora claramente y hay datos provisionales de mayor eficacia con el fármaco experimental.

#### 4.2.2 EFECTO PLACEBO

Cuando administramos un fármaco en un ensayo clínico, su efecto farmacológico total (respuesta global) tendrá los siguientes componentes:<sup>21</sup>

-Efecto farmacodinámico: es el efecto real terapéutico del fármaco.

-Efecto placebo: es la suma de varios efectos distintos:

- **Efecto placebo absoluto:** se debe a la suma del efecto inespecífico del fármaco (el efecto placebo que supone recibir un fármaco) y al efecto inespecífico del médico (el efecto placebo que supone sentirse tratado por un médico).
- **Regresión a la media:** si cuando administramos el fármaco a un sujeto concreto de un estudio su efecto se aleja mucho de la media (efecto extremo: o muy alto o muy bajo), en el siguiente sujeto, o la siguiente vez que se administre el fármaco al mismo paciente, el efecto tenderá a ser más cercano a la media (dado que es el efecto más probable de encontrar).

#### 4.2.3 INDICACIONES DEL USO DE PLACEBO

La utilización de placebo se reserva principalmente para 3 casos:<sup>20</sup>

1. Aquellos casos en que no hay fármacos con eficacia demostrada.
2. Patologías no graves (sin alto riesgo de secuelas).
3. Patologías las cuales existe una alta tasa de respuesta a placebo.

#### 4.2.4 SESGOS EN ESTUDIOS DERIVADOS DEL USO DE PLACEBO

Los sesgos son errores debidos a un diseño inadecuado de un estudio.<sup>21</sup>

Así pues, los sesgos de clasificación (también llamados de información o de medida), aparecen cuando se clasifica erróneamente una variable en estudio, pensando que los pacientes que presentan esa variable no la presentan o viceversa.

Existen dos tipos:

1. **Sesgo de clasificación incorrecta no diferencial:** Aparece por errores en los aparatos de medida que condicionan el mismo nivel de error en la clasificación de todos los grupos del estudio. Dichos errores tienden a diluir el efecto de la exposición o tratamiento estudiados, por lo que infraestiman la asociación. Su solución pasa por mejorar los aparatos de medida.
2. **Sesgo de clasificación incorrecta diferencial:** Aparece por errores subjetivos de los pacientes o del investigador a la hora de clasificar las variables resultado de los pacientes. Estos sesgos suelen aparecer cuando el paciente o el investigador conoce a qué grupo pertenece el paciente, de modo que los pacientes que reciban la intervención experimental o los investigadores pueden interpretar una falsa mejoría en variables subjetivas (bienestar, dolor, etc), respecto de los pacientes del grupo control (que reciben o bien nada o **placebo** o un fármaco activo control): la clasificación de las variables es distinta en cada uno de los grupos. Así, este sesgo sobreestima los resultados, ya que el grupo experimental verá las variables resultado subjetivas artificialmente mejoradas. Su solución consiste en emplear **técnicas de enmascaramiento (ciego)**:
  - Estudios abiertos: los pacientes e investigadores conocen qué intervención reciben los pacientes. Pese a sus limitaciones, existen situaciones en las que no es posible realizar otro diseño, como al comparar una intervención quirúrgica con una intervención medicamentosa o al comparar la administración de fluidoterapia con la no administración, por ejemplo.
  - Estudios ciegos (con enmascaramiento):
    1. **Ciego simple:** los pacientes no saben qué intervención reciben (si la experimental o el control)
    2. **Doble ciego:** no lo saben ni los pacientes ni los investigadores

3. **Triple ciego:** no lo saben ni los pacientes ni los investigadores ni los analistas de los datos (que suelen ser personas independientes de los investigadores)
4. **Cuádruple ciego:** A los anteriores implicados, se suma el promotor del estudio, quien tampoco conoce la asignación de los pacientes.

Dentro de las técnicas de enmascaramiento, la técnica de doble simulación o "*double dummy*" se utiliza cuando se realiza un estudio en el que se comparan dos tratamientos cuya forma de administración (oral, intravenosa), posología (cada 12h, cada 24h) o forma farmacéutica (comprimidos, cápsulas, supositorios...) son distintos.

Esta técnica consiste en administrar en cada uno de los grupos el fármaco que le toca a dicho grupo y además el placebo que le corresponde al otro grupo.

### **4.3. RELACIÓN ENTRE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y PLACEBO**

Los cambios positivos en el estado de salud de los pacientes tratados con placebo se observan con frecuencia en ensayos controlados aleatorizados en múltiples áreas terapéuticas, como los trastornos funcionales intestinales y la EII.

Específicamente para la EII, existen varias explicaciones para este fenómeno, incluyendo el efecto de los tratamientos concurrentes (específicamente corticosteroides, inmunosupresores y efectos de arrastre de los tratamientos biológicos anteriores), la mayor adherencia terapéutica en el entorno de los ensayos clínicos, las variaciones naturales y la regresión a la media.

Además, hay otros factores que pueden influir en la respuesta al placebo, como los estímulos psicológicos, ambientales y neurobiológicos.

Actualmente, los ensayos clínicos de la EII, tanto para EC como para CU que conducen a la autorización de un fármaco por las agencias reguladoras (Agencia Europea del Medicamento o Food and Drug Administration), llamados ensayos de autorización o ensayos "pivotal" no exigen la comparación con un tratamiento activo para la enfermedad. En otras patologías, como por ejemplo en las enfermedades oncológicas, las guías para el diseño de ECAs exigen que el grupo control reciba el mejor tratamiento disponible en ese momento para la patología a evaluar (Estándar de tratamiento).



En la EII esto no es así a día de hoy por dos motivos principalmente. En primer lugar, no existe un fármaco que pueda considerarse como el estándar de tratamiento de manera inequívoca para cada escenario de la enfermedad. Para ello se requerirían ensayos clínicos aleatorizados de fármacos contra fármaco, que son aún muy escasos actualmente.

En segundo lugar, como se ha explicado antes, la EII es una de las enfermedades catalogadas por las agencias reguladoras como de alta respuesta al placebo.

En ocasiones, esta tasa de respuesta elevada al placebo ha provocado resultados negativos inesperados en algún ensayo fase III de fármacos prometedores, conllevando su no aprobación, mientras que en otros casos ha sido muy inferior, permitiendo la aprobación de fármacos con una eficacia aparentemente menor.

Este problema es parte del motivo por el cual los promotores de los ensayos clínicos han modificado los objetivos, sobre todo los secundarios, de los ensayos. Progresivamente se han desplazado los objetivos hacia puntos más exigentes (remisión en lugar de respuesta clínica) y hacia variables más objetivas (respuesta/remisión endoscópica y más recientemente histológica) donde el efecto del placebo disminuye.

## **5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Los ensayos clínicos aleatorizados son el pilar fundamental de la investigación clínica con medicamentos. Para su diseño, es fundamental tener información acerca de la respuesta a placebo esperable, evitando errores en el cálculo de tamaño muestral. Además, el uso de objetivos más exigentes y con menor tasa de respuesta puede hacer más sencillo el diseño de los estudios. Dada la variabilidad de las tasas de respuesta en los ensayos clínicos disponibles, la realización de un meta-análisis puede ofrecer información muy importante al respecto.

## **6. HIPÓTESIS**

La tasa de respuesta al placebo es muy variable entre los diferentes ensayos clínicos, aun seleccionando aquellos de metodología y población incluida similar. Existen factores relacionados con el diseño del estudio que pueden condicionar modificaciones en la tasa de respuesta a placebo esperable en el estudio.

## 7. OBJETIVOS

Objetivo principal: Evaluar la tasa de respuesta a placebo en los ensayos clínicos fase III de inducción en enfermedad inflamatoria intestinal.

Objetivos secundarios:

- Evaluar las tasas de remisión clínica, respuesta endoscópica y remisión endoscópica y sus diferencias en los ensayos clínicos fase III de inducción en enfermedad inflamatoria intestinal
- Evaluar posibles factores relacionados con el diseño del estudio que influyan en las tasas de respuesta al placebo

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

### 8.1. FUENTES DE DATOS Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Se ha buscado en las bases de datos MEDLINE, PUBMED Y EMBASE sin restricción de lenguaje para identificar los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo, ciegos para el paciente y de fase III. Se ha realizado la búsqueda hasta septiembre de 2023. Los resúmenes de estudios potencialmente elegibles se han seleccionado y evaluado. Los manuscritos completos se han obtenido para evaluar la elegibilidad de cada estudio. Las comunicaciones a congresos y las citas provenientes de otros estudios, revisiones o metaanálisis se han utilizado para identificar estudios adicionales.

### 8.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron aquellos estudios que cumplieran los siguientes criterios: i) ensayos clínicos controlados con placebo, ciegos para el paciente ii) estudios en fase de inducción con fármacos biológicos o pequeñas moléculas en pacientes adultos con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa luminalmente activa iii) estudios fase III iv) brote moderado-grave en el caso de la colitis ulcerosa v) Duración mínima de la inducción de 2 semanas.

Se han excluido los ensayos clínicos cuyo fármaco de intervención fuera un antibiótico, probiótico, inmunomodulador (ej metotrexato o azatioprina), corticoides, terapias complementarias y/o cirugías. También se han excluido los estudios de pacientes hospitalizados por brote grave. Los estudios cuyo objetivo principal fuera la resolución de una enfermedad fistulizante y/o estenosante se

han excluido. Los ensayos en población pediátrico o cuyo objetivo principal fuera la enfermedad perianal también han sido excluidos del análisis.

### **8.3. EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS Y EXTRACCIÓN DE LOS DATOS**

Los artículos han sido evaluados independientemente por dos autores (LAM y DCD), utilizando los criterios de inclusión previamente descritos. Los desacuerdos fueron resueltos mediante consenso con un tercer autor (SGL). Los datos fueron extraídos a una base de datos en Microsoft Excel. Las proporciones (0-1) de pacientes con respuesta al placebo se extrajeron de los análisis por intención de tratar.

Los parámetros evaluados han sido los siguientes. Para EC: Respuesta clínica, remisión clínica, remisión libre de corticoides, respuesta endoscópica y remisión endoscópica. Para CU: respuesta clínica, remisión clínica, respuesta endoscópica y remisión endoscópica.

Las características de los ensayos clínicos evaluadas han sido: fecha de la publicación del ensayo, número de países involucrados en el reclutamiento (internacional vs nacional), continentes involucrados en el reclutamiento (continente único vs varios), fallos previos a tratamiento admitidos o requeridos, tratamiento concomitante aceptado, tiempo hasta evaluación de la respuesta, tipo de fármaco evaluado (antiTNF vs otros) y vía de administración del fármaco (intravenoso, subcutáneo u oral).

### **8.4. SÍNTESIS DE DATOS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

Las proporciones de respuesta clínica, remisión clínica, remisión clínica libre de corticoides, respuesta endoscópica y remisión endoscópica se agruparon utilizando un modelo de efectos aleatorios. En aquellos análisis con solo dos estudios analizables se ha utilizado un modelo de efectos fijos. Se ha utilizado el modelo de efectos aleatorios para proveer una inferencia acerca de la eficacia promedio del placebo en la población de los estudios incluidos asumiendo que se trata de una muestra aleatoria.

Se ha realizado un análisis estratificado en función de las variables de los estudios previamente descritas, para evaluar posibles causas de heterogeneidad.

Estas variables incluyen el tipo de fármaco evaluado, el momento de realización del estudio, la vía de administración, el número de países con reclutamiento, el número de continentes con reclutamiento, los fracasos a tratamientos previos de

los pacientes, la medicación concomitante aceptada y el tiempo hasta evaluación de la respuesta.

La heterogeneidad de los estudios se ha evaluado mediante el estadístico  $I^2$ , considerando que valores por debajo del 50% suponen un bajo nivel de heterogeneidad y valores por encima del 75% un alto nivel de heterogeneidad.

Para evaluar el riesgo de sesgo de publicación se han construido los diagramas de embudo correspondientes a cada análisis contraponiendo el logaritmo del riesgo frente al error estándar. Se ha utilizado el p-valor de la regresión de Egger para objetivar la posibilidad de sesgo de publicación, considerando un valor de  $p < 0.05$  como sugestivo de existencia de sesgo.

## **9. RESULTADOS**

### **9.1. RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA**

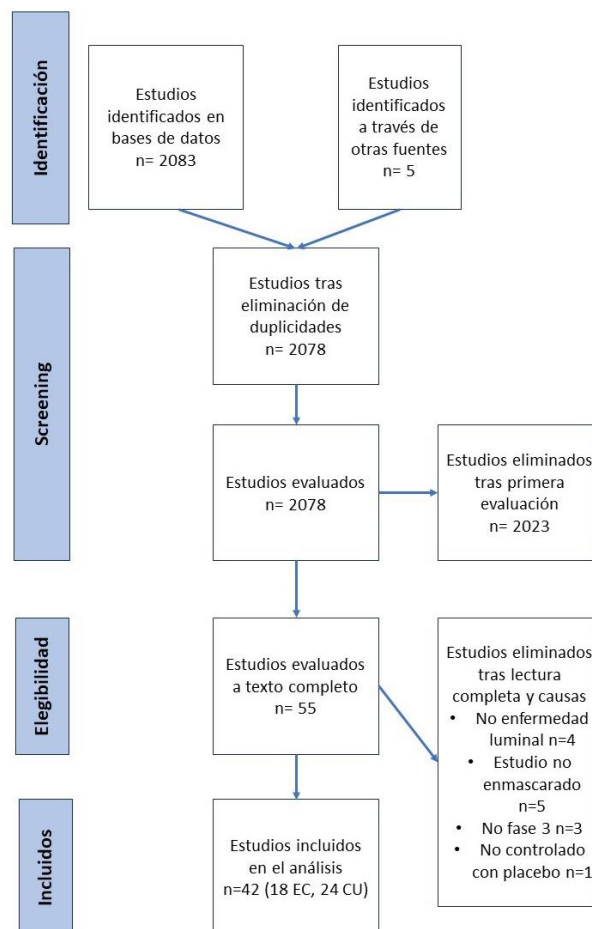
A través de la búsqueda bibliográfica, fueron identificados 2083 estudios entre las diferentes bases de datos (Figura 1). Se identificaron 5 estudios a través de otras fuentes.

Tras la eliminación de duplicidades, se obtuvieron 2078 estudios.

De aquellos 2078 estudios, 2023 estudios fueron eliminados tras la primera evaluación.

Se examinó la pertinencia de los estudios. Se seleccionaron 55 estudios a texto completo y se revisaron para comprobar su elegibilidad. Se excluyeron 13 estudios: 4 no referentes a enfermedad luminal, 5 estudios no enmascarados, 3 no pertenecientes a fase III y 1 estudio no controlado con placebo.

Finalmente 42 estudios fueron elegibles para su inclusión en el análisis: 18 referentes a EC, y 24 acerca de CU.

**Figura 1.** Flujograma de estudios

## 9.2. DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

La tabla 1 resume las características basales de los 24 y los 18 estudios analizados para colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, respectivamente.

De los 24 estudios analizados para colitis ulcerosa: 6 hacen referencia a fármacos antiTNF, mientras que los otros 18 lo hacen a otros mecanismos. La mayoría de los estudios se elaboraron posteriormente a 2015. En cuanto a la vía de administración: predominan ligeramente los estudios basados en vía oral, por encima de la vía subcutánea o la intravenosa. De los 24 estudios, la mayor parte son estudios internacionales. En cuanto al fallo previo a tratamiento: 8 estudios hacen referencia a cualquiera, 4 a biológicos y 12 a no fallo con biológico. Por último, haciendo referencia a los fármacos concomitantes: 12 estudios se basan en cualquiera, 6 en no inmunomoduladores y 6 en no tópicos.

De forma paralela, de los 18 estudios analizados para enfermedad de Crohn, la mitad de ellos hacen referencia a fármacos antiTNF, mientras que la otra mitad lo hacen a otros. En cuanto a la vía de administración: 6 estudios emplean la vía subcutánea, 10 la intravenosa y únicamente 2 la vía oral. Al igual que ocurría con los estudios referentes a colitis ulcerosa, la mayor parte son estudios internacionales. En cuanto al fallo previo a tratamiento: 7 estudios hacen referencia a cualquiera, sólo 3 a biológicos y 8 a no fallo con biológico. Haciendo referencia a los fármacos concomitantes: la gran mayoría se basan en cualquiera. Por último, De los 18 estudios, la mayor parte evalúan menos de 8 semanas.

**Tabla 1.** Características basales de los estudios incluidos

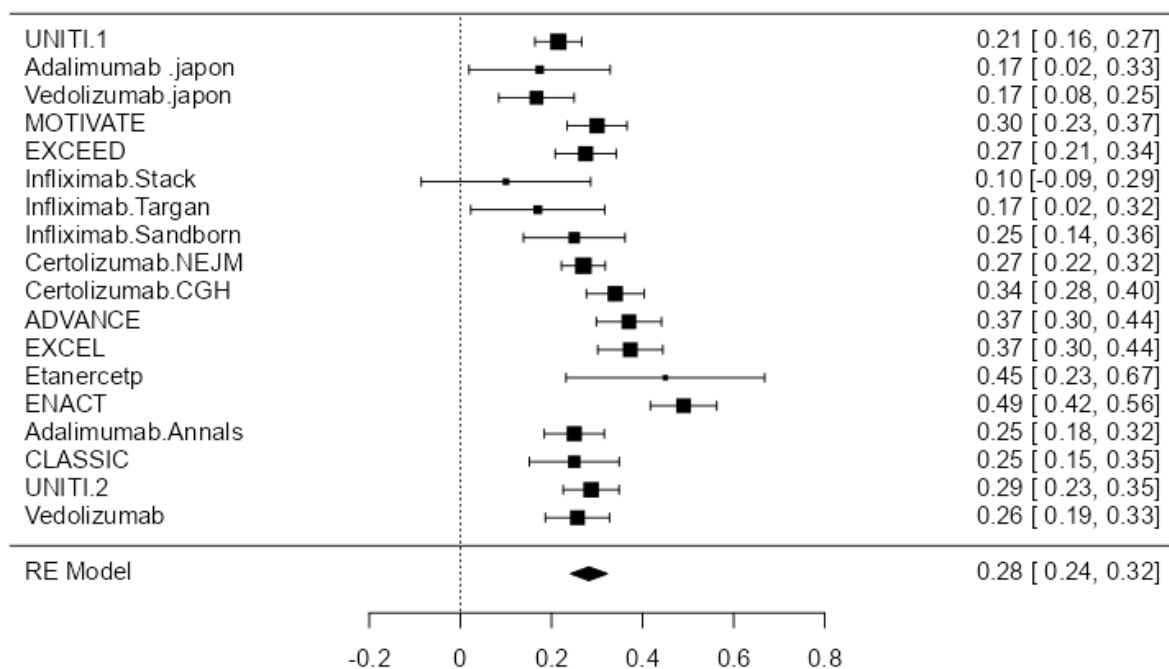
Característica	Colitis Ulcerosa (N=24)	Característica	Enfermedad de Crohn (N=18)
<b>Fármaco</b>		<b>Fármaco</b>	
AntiTNF	6	AntiTNF	9
Otro	18	Otro	9
<b>Fecha</b>		<b>Fecha</b>	
>2015	19	>2010	10
<2015	5	<2010	8
<b>Vía</b>		<b>Vía</b>	
SC	6	SC	6
IV	8	IV	10
Oral	10	Oral	2
<b>Países</b>		<b>Países</b>	
Internacional	22	Internacional	16
Nacional	2	Nacional	2
<b>Continentes</b>		<b>Continentes</b>	
Varios	21	Varios	16
Asia	3	Asia	2
<b>Fallo previo</b>		<b>Fallo previo</b>	
Cualquiera	8	Cualquiera	7
Biológico	4	Biológico	3
Convencional solo	12	Convencional solo	8
<b>Fármacos concomitantes</b>		<b>Fármacos concomitantes</b>	
Cualquiera	12	Cualquiera	12
No IMM	6	Restringido	3
No tópico	6	No disponible	3
<b>Semana evaluación</b>		<b>Semana evaluación</b>	
< 8	14	< 8	12
> 8	10	> 8	6

## 9.3. RESULTADOS SOBRE ENFERMEDAD DE CROHN

### 9.3.1 RESPUESTA CLÍNICA

Para la respuesta clínica a placebo en inducción en EC (Figura 2) se incluyeron un total de 2491 pacientes de 18 estudios. La tasa de respuesta a placebo de los datos agrupados mediante el modelo de efectos aleatorios fue del 28% (IC 95% 24%-32%). Se observó una heterogeneidad alta para este grupo de estudios ( $I^2=79.87\%$ ).

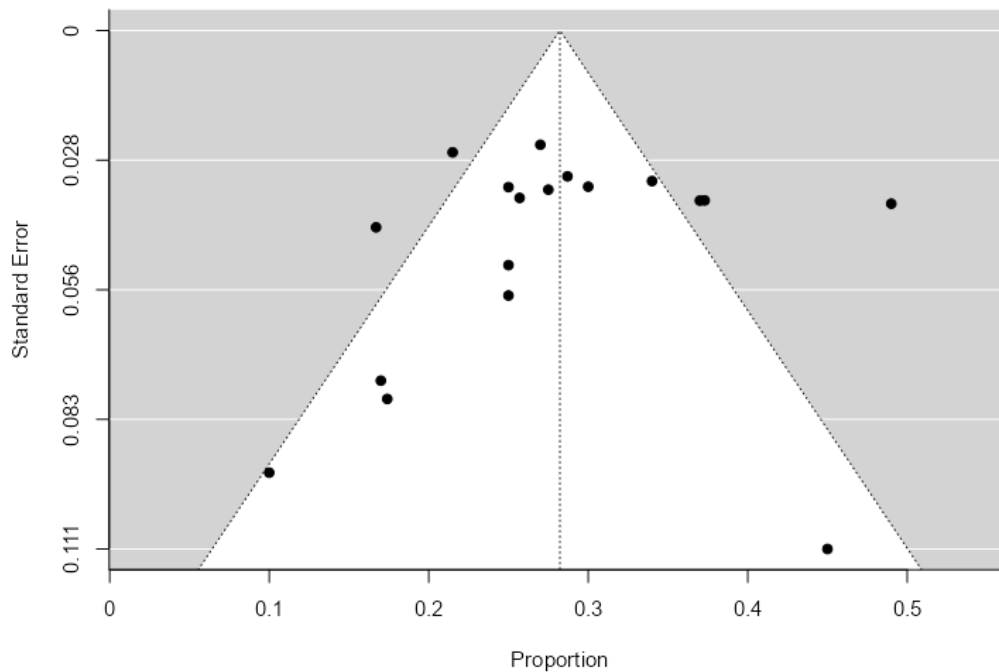
**Figura 2.** Respuesta clínica en enfermedad de Crohn



**N=2491**  $I^2= 79.87\%$

En cuanto al sesgo de publicación, no se observa asimetría en el diagrama de embudo (funnel plot). La regresión de Egger presentó un valor de p de 0.309, lo que confirma la ausencia de sesgo de publicación (Figura 3).

**Figura 3.** Funnel plot. Respuesta clínica en enfermedad de Crohn.



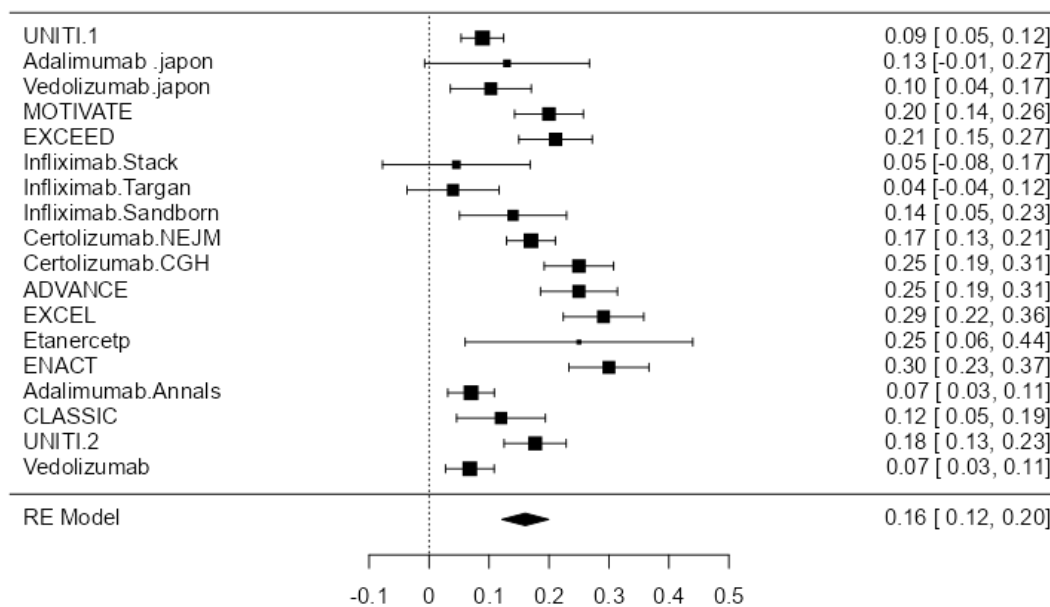
**P valor Regresión de Egger: 0.309**

### 9.3.2 REMISIÓN CLÍNICA

Para la remisión clínica a placebo en inducción en EC (Figura 4) se incluyeron un total de 2491 pacientes de 18 estudios. La tasa de remisión clínica a placebo de los datos agrupados mediante el modelo de efectos aleatorios fue del 16% (IC 95% 12%-20%). Se observó una heterogeneidad alta para este grupo de estudios ( $I^2=86.65\%$ ).



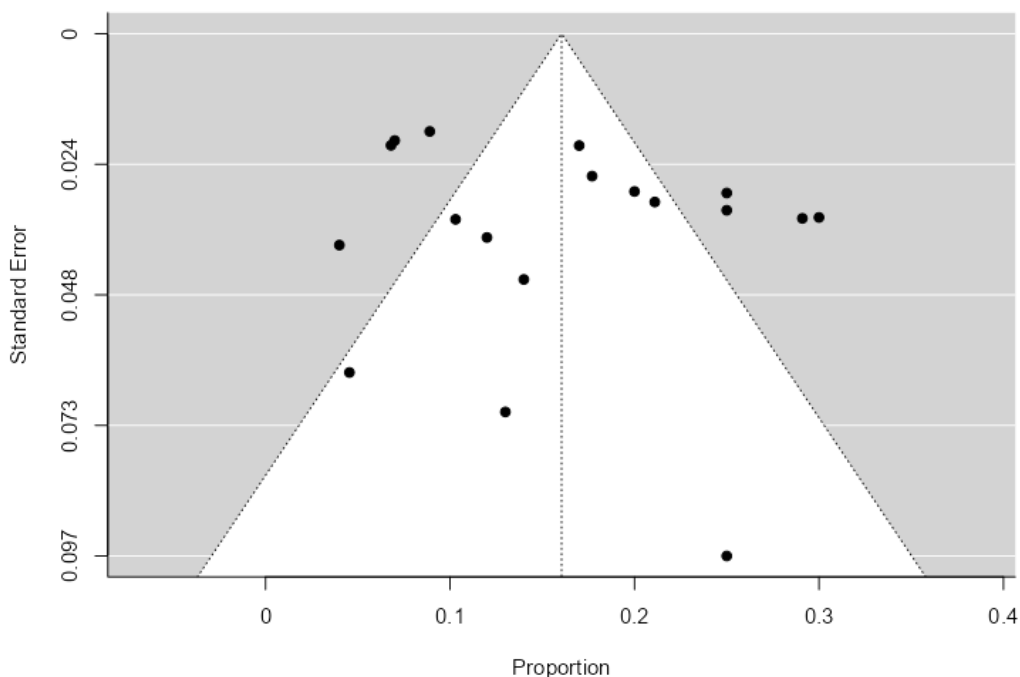
**Figura 4.** Remisión clínica en enfermedad de Crohn



**N=2491 I<sup>2</sup>= 86.65%**

En cuanto al sesgo de publicación, no se observa asimetría en el diagrama de embudo (funnel plot). La regresión de Egger presentó un valor de p de 0.773, lo que confirma la ausencia de sesgo de publicación (Figura 5).

**Figura 5.** Funnel plot. Remisión clínica en enfermedad de Crohn.

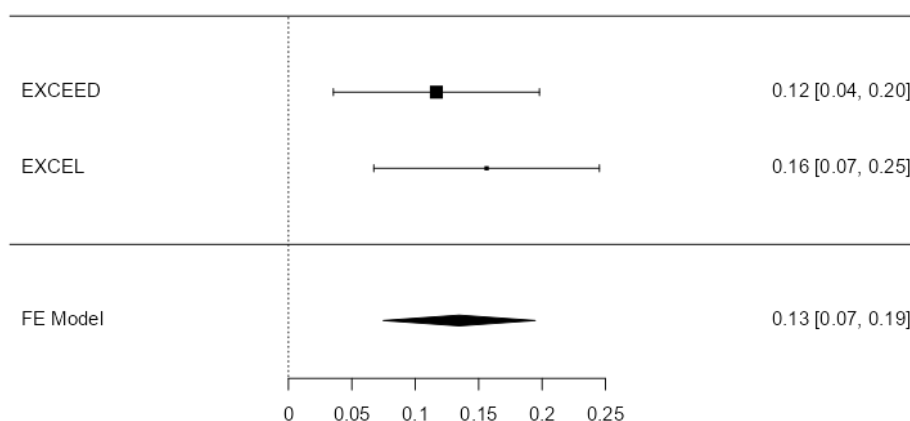


**P valor Regresión de Egger: 0.773**

### 9.3.3 REMISIÓN LIBRE DE CORTICOIDES

Para la remisión libre de corticoides en inducción en EC (Figura 6) se incluyeron un total de 124 pacientes de 2 estudios. La tasa de remisión libre de corticoides de los datos agrupados mediante el modelo de efectos fijos fue del 13% (IC 95% 7%-19%). Se observó ausencia de heterogeneidad para este grupo de estudios ( $I^2=0\%$ ).

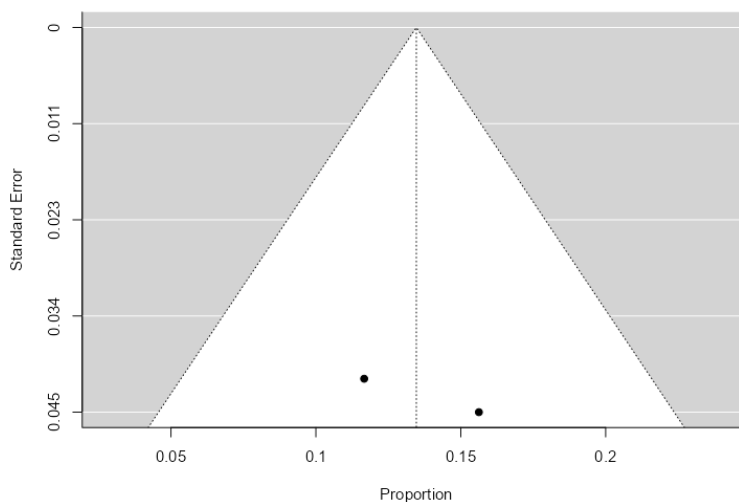
**Figura 6.** Remisión libre de corticoides en enfermedad de Crohn



**N=124  $I^2=0\%$**

En cuanto al sesgo de publicación, no se observa asimetría en el diagrama de embudo (funnel plot). La regresión de Egger presentó un valor de p de 0.520, lo que confirma la ausencia de sesgo de publicación (Figura 7).

**Figura 7.** Funnel plot. Remisión libre de corticoides en enfermedad de Crohn

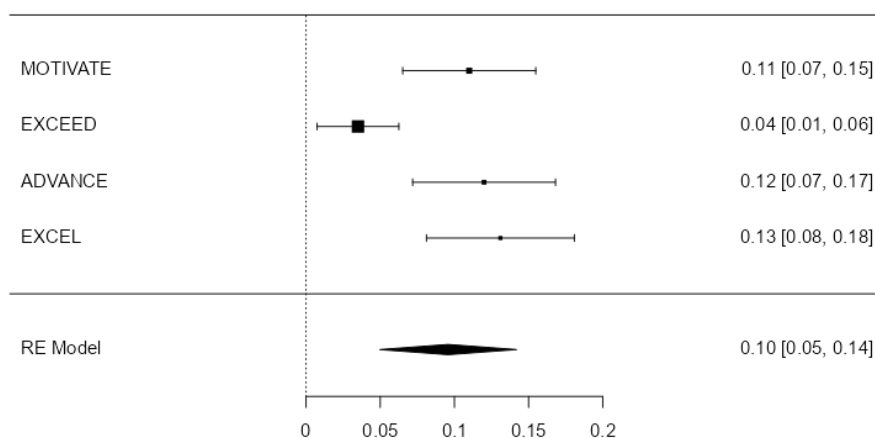


**P valor Regresión de Egger: 0.520**

### 9.3.4 RESPUESTA ENDOSCÓPICA

Para la respuesta endoscópica a placebo en inducción en EC (Figura 8) se incluyeron un total de 709 pacientes de 4 estudios. La tasa de respuesta endoscópica a placebo de los datos agrupados mediante el modelo de efectos aleatorios fue del 10% (IC 95% 5%-14%). Se observó una heterogeneidad alta para este grupo de estudios ( $I^2=79.74\%$ ).

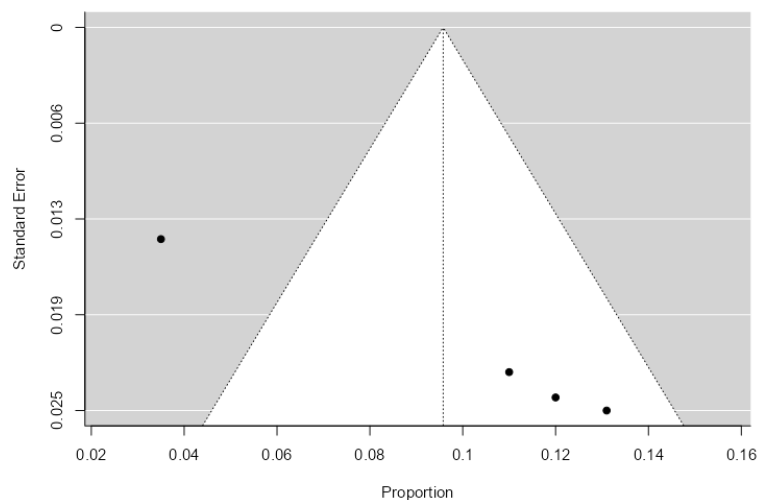
**Figura 8.** Respuesta endoscópica en enfermedad de Crohn



**N=709  $I^2= 79.74\%$**

El diagrama de embudo (funnel plot) correspondiente al modelo de efectos aleatorios para respuesta endoscópica sugiere una asimetría y la existencia de un posible sesgo de publicación. Esta sospecha queda objetivada mediante la regresión de Egger, cuyo p-valor es de  $<0.001$  (Figura 9).

**Figura 9.** Funnel plot. Respuesta endoscópica en enfermedad de Crohn

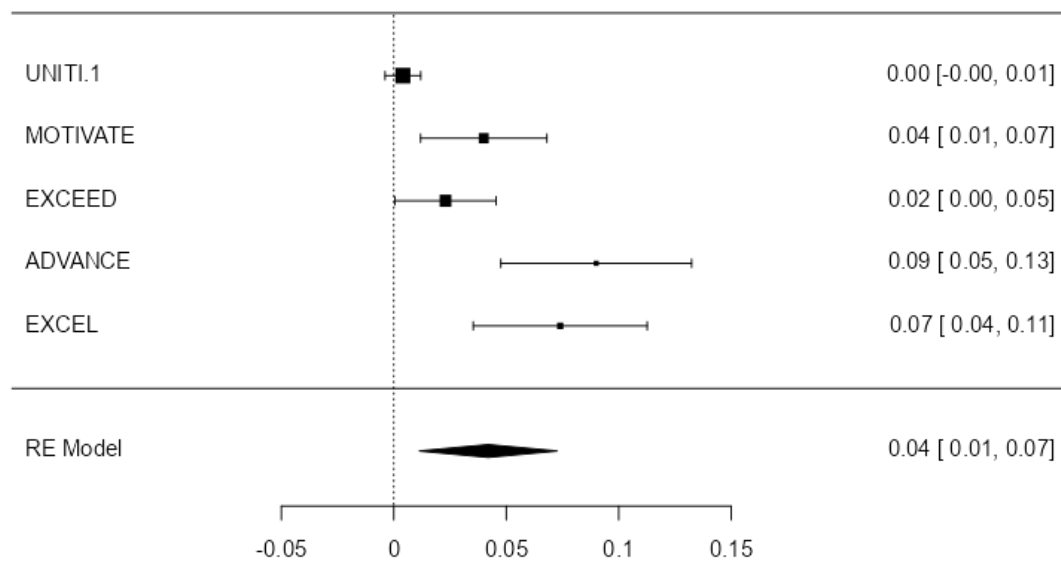


**P valor Regresión de Egger:  $<0.001$**

### 9.3.5 REMISIÓN ENDOSCÓPICA

Para la remisión endoscópica a placebo en inducción en EC (Figura 10) se incluyeron un total de 956 pacientes de 5 estudios. La tasa de remisión endoscópica a placebo de los datos agrupados mediante el modelo de efectos aleatorios fue del 4% (IC 95% 1%-7%). Se observó una heterogeneidad alta para este grupo de estudios ( $I^2=88.09\%$ ).

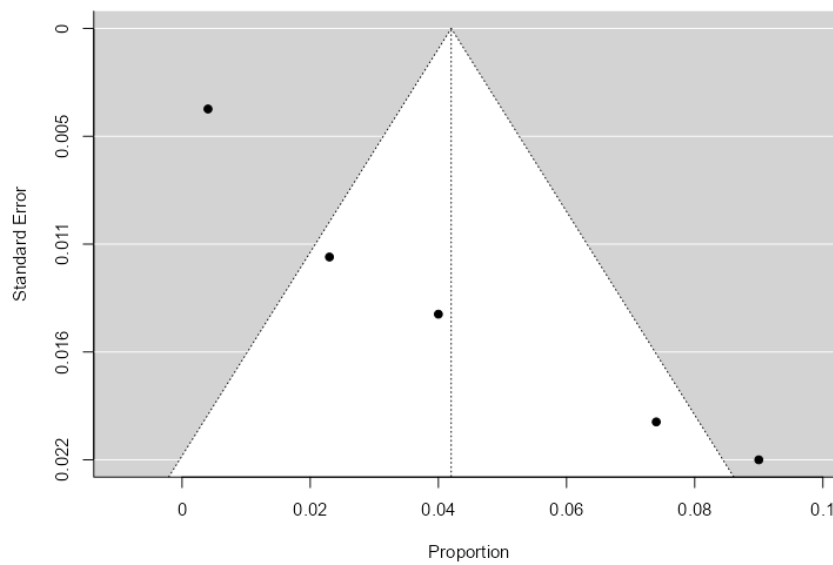
**Figura 10.** Remisión endoscópica en enfermedad de Crohn



**N=956  $I^2= 88.09\%$**

El diagrama de embudo (funnel plot) correspondiente al modelo de efectos aleatorios para remisión endoscópica sugiere una asimetría y la existencia de un posible sesgo de publicación. Esta sospecha queda objetivada mediante la regresión de Egger, cuyo p-valor es de  $<0.001$  (Figura 11).

**Figura 11.** Funnel plot. Remisión endoscópica en enfermedad de Crohn



**P valor Regresión de Egger: <0.001**

### 9.3.6 ANÁLISIS ESTRATIFICADO EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO

Realizando un análisis estratificado en función de las características de los ensayos (Tabla 2), en EC se observan mayores tasas relacionadas con placebo en aquellos pacientes que reciben tratamiento oral y en aquellos pacientes procedentes de cualquier tipo de fallo previo.

Además, puede apreciarse cómo aquellos pacientes que son evaluados más tardíamente (> 8 semanas) tienen mayores tasas de respuesta al placebo.

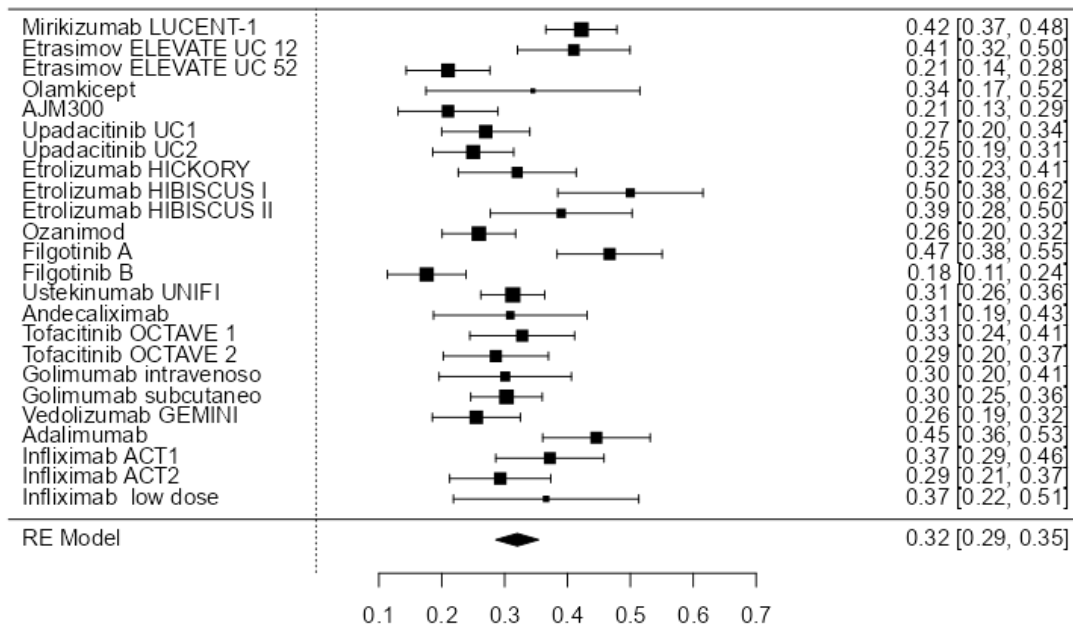
**Tabla 2.** Análisis estratificado en función de las características del ensayo para enfermedad de Crohn

Característica	Nº estudios	N	Respuesta clínica (IC 95%)	I <sup>2</sup>	Remisión clínica (IC 95%)	I <sup>2</sup>
<b>Fármaco</b>						
AntiTNF	9	919	0,26 (0,22-0,30)	36,65	0,13 (0,08-0,18)	88,6
Otro	9	1572	0,30 (0,24-0,37)	86,62	0,18 (0,13-0,24)	85,18
<b>Fecha</b>						
>2010	10	1629	0,28 (0,24-0,32)	72,69	0,18 (0,13-0,22)	83,36
<2010	8	862	0,28 (0,20-0,37)	84,21	0,14 (0,08-0,20)	76,93
<b>Vía</b>						
SC	6	826	0,28 (0,24-0,32)	34,57	0,16 (0,1-0,21)	86,63
IV	10	1318	0,27 (0,20-0,34)	85,8	0,14 (0,09-0,2)	66,47
Oral	2	347	0,32 (0,27-0,34)	74,02	0,25 (0,2-0,29)	87,47
<b>Países</b>						
Internacional	16	2390	0,29 (0,25-0,33)	77,67	0,17 (0,12-0,21)	87,47
Nacional	2	101	0,17 (0,1-0,24)	0	0,11 (0,05-0,17)	0
<b>Continentes</b>						
Varios	16	2390	0,29 (0,25-0,33)	77,67	0,17 (0,12-0,21)	87,47
Asia	2	101	0,17 (0,1-0,24)	0	0,11 (0,05-0,17)	0
<b>Fallo previo</b>						
Cualquiera	7	801	0,32 (0,23-0,42)	87,18	0,20 (0,12-0,27)	85,37
Biológico	3	605	0,26 (0,21-0,31)	54,91	0,16 (0,10-0,23)	80,03
Convencional solo	8	1085	0,27 (0,24-0,30)	21,98	0,13 (0,09-0,18)	79,28
<b>Fármacos concomitantes</b>						
Cualquiera	12	1681	0,28 (0,23-0,33)	81,14	0,14 (0,09-0,19)	86,82
Restringido	3	425	0,27 (0,15-0,39)	86,41	0,20 (0,12-0,29)	80,91
<b>Semana evaluación</b>						
< 8	12	1523	0,26 (0,23-0,29)	25,65	0,12 (0,09-0,16)	77,9
> 8	6	968	0,33 (0,25-0,41)	86,06	0,23 (0,17-0,28)	74,68

## 9.4. RESULTADOS SOBRE COLITIS ULCEROSA

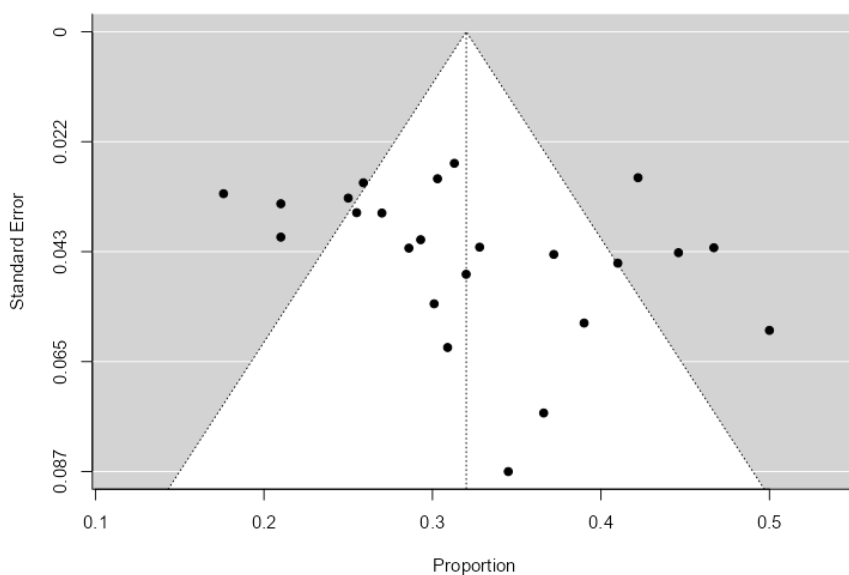
### 9.4.1 RESPUESTA CLÍNICA

Para la respuesta clínica a placebo en inducción en CU (Figura 12) se incluyeron un total de 3243 pacientes de 24 estudios. La tasa de respuesta a placebo de los datos agrupados mediante el modelo de efectos aleatorios fue del 32% (IC 95% 29%-35%). Se observó una heterogeneidad alta para este grupo de estudios ( $I^2=77.61\%$ ).

**Figura 12.** Respuesta clínica en colitis ulcerosa

**N=3243 I<sup>2</sup>= 77.61%**

El diagrama de embudo (funnel plot) correspondiente al modelo de efectos aleatorios para respuesta clínica sugiere una asimetría y la existencia de un posible sesgo de publicación. Esta sospecha queda objetivada mediante la regresión de Egger, cuyo p-valor es de 0.002 (Figura 13).

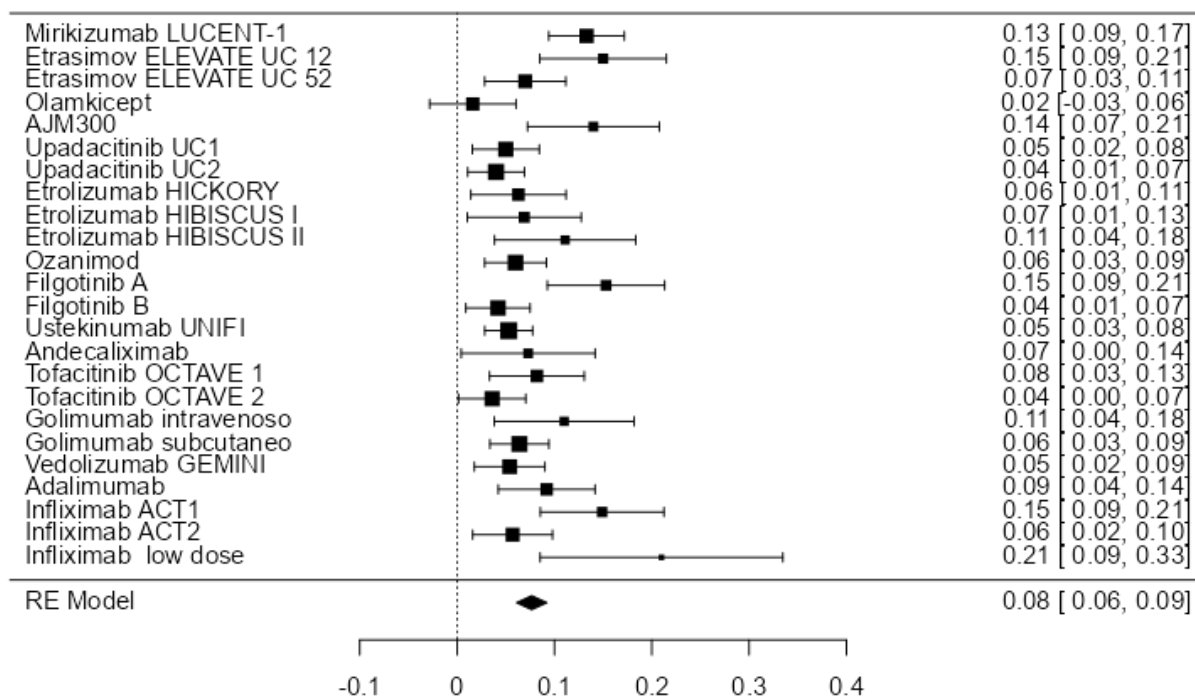
**Figura 13.** Funnel plot. Respuesta clínica en colitis ulcerosa

**P valor Regresión de Egger: 0.002**

## 9.4.2 REMISIÓN CLÍNICA

Para la remisión clínica a placebo en inducción en CU (Figura 14) se incluyeron un total de 3243 pacientes de 24 estudios. La tasa de remisión a placebo de los datos agrupados mediante el modelo de efectos aleatorios fue del 8% (IC 95% 6%-9%). Se observó una heterogeneidad moderada para este grupo de estudios ( $I^2=66.58\%$ ).

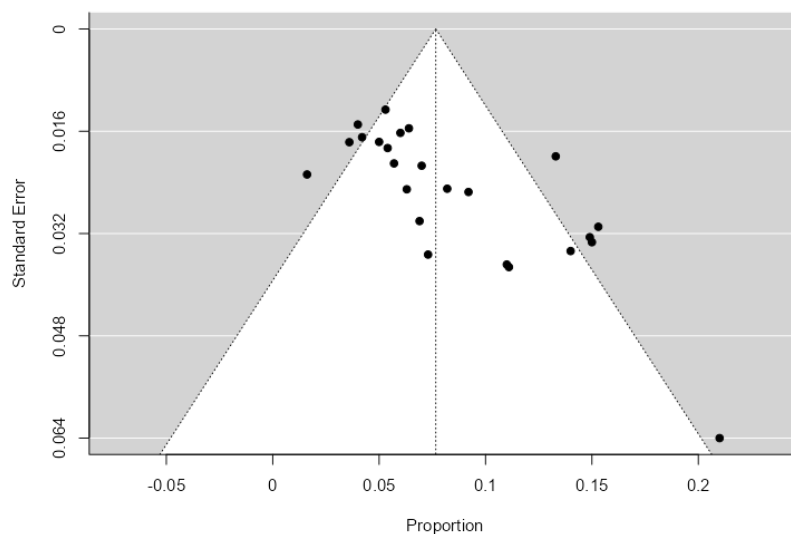
**Figura 14.** Remisión clínica en colitis ulcerosa



**N=3243  $I^2= 66.58\%$**

El diagrama de embudo (funnel plot) correspondiente al modelo de efectos aleatorios para remisión clínica sugiere una asimetría y la existencia de un posible sesgo de publicación. Esta sospecha queda objetivada mediante la regresión de Egger, cuyo p-valor es de  $<0.001$  (Figura 15).

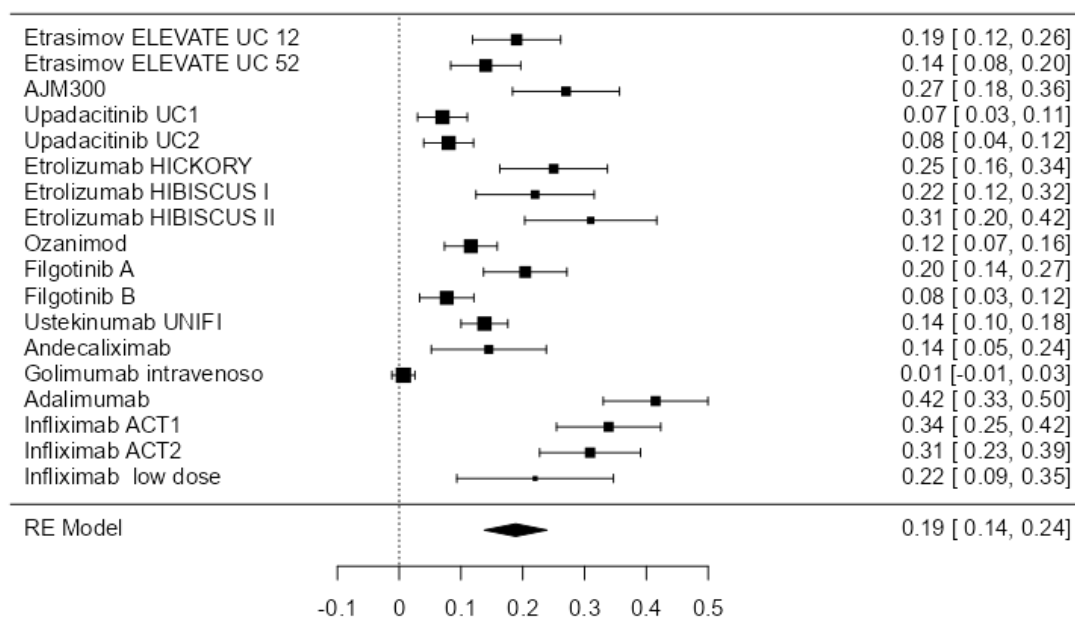


**Figura 15.** Funnel plot. Remisión clínica en colitis ulcerosa

**P valor Regresión de Egger: <0.001**

### 9.4.3 RESPUESTA ENDOSCÓPICA

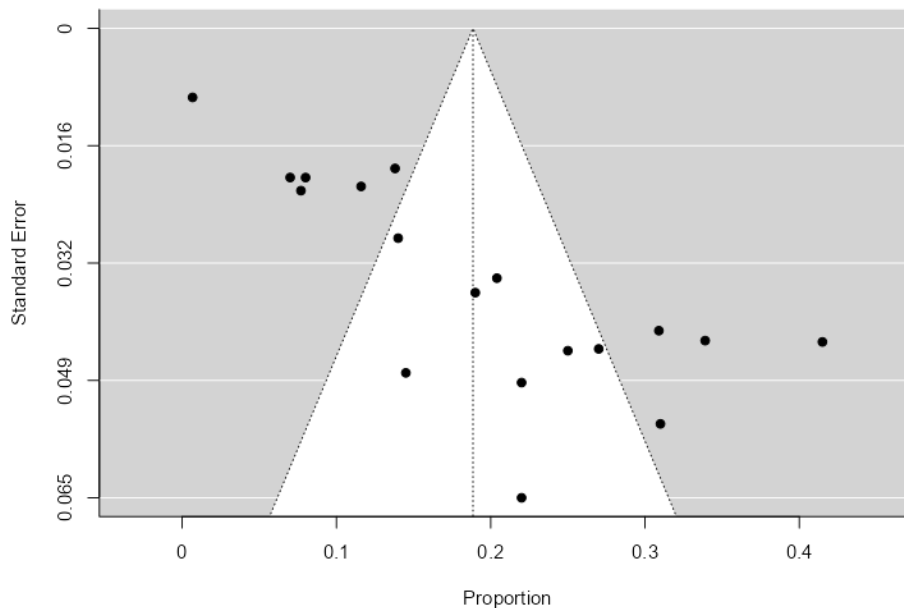
Para la respuesta endoscópica a placebo en inducción en CU (Figura 16) se incluyeron un total de 2285 pacientes de 18 estudios. La tasa de respuesta a placebo de los datos agrupados mediante el modelo de efectos aleatorios fue del 19% (IC 95% 14%-24%). Se observó una heterogeneidad alta para este grupo de estudios ( $I^2=93.84\%$ ).

**Figura 16.** Respuesta endoscópica en colitis ulcerosa

**N=2285  $I^2= 93.84\%$**

El diagrama de embudo (funnel plot) correspondiente al modelo de efectos aleatorios para respuesta endoscópica sugiere una asimetría y la existencia de un posible sesgo de publicación. Esta sospecha queda objetivada mediante la regresión de Egger, cuyo p-valor es de  $<0.001$  (Figura 17).

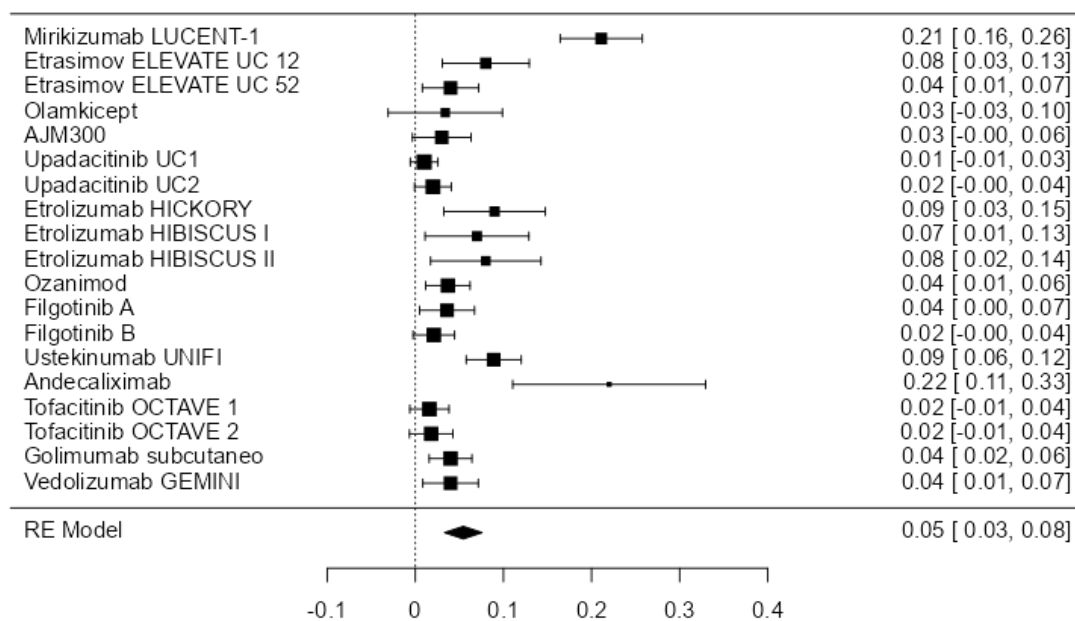
**Figura 17.** Funnel plot. Respuesta endoscópica en colitis ulcerosa



**P valor Regresión de Egger:  $<0.001$**

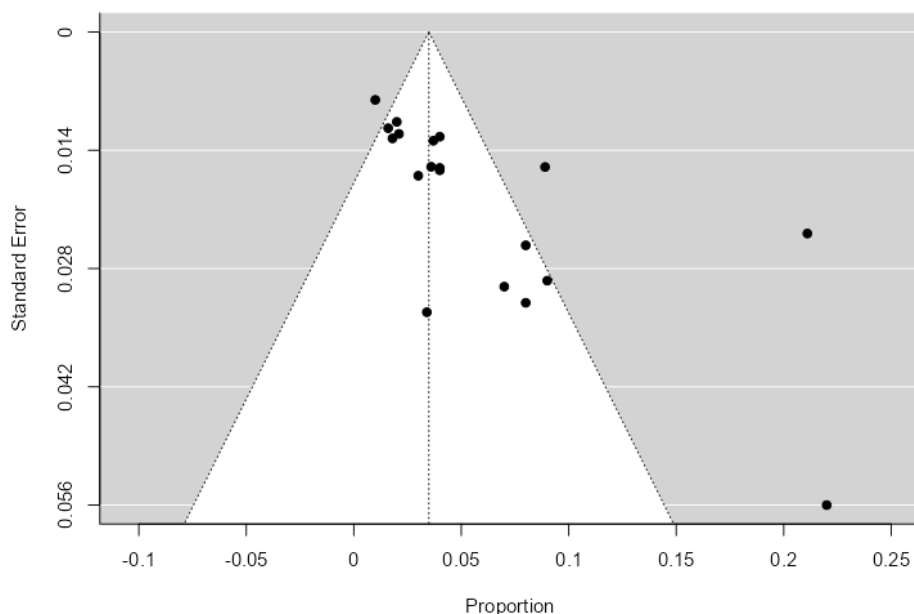
#### 9.4.4 REMISIÓN ENDOSCÓPICA

Para la remisión endoscópica a placebo en inducción en CU (Figura 18) se incluyeron un total de 2755 pacientes de 19 estudios. La tasa de remisión endoscópica de los datos agrupados mediante el modelo de efectos aleatorios fue del 5% (IC 95% 3%-8%). Se observó una heterogeneidad alta para este grupo de estudios ( $I^2=88.91\%$ ).

**Figura 18.** Remisión endoscópica en colitis ulcerosa

**N=2755 I2= 82.91%**

El diagrama de embudo (funnel plot) correspondiente al modelo de efectos aleatorios para remisión endoscópica sugiere una asimetría y la existencia de un posible sesgo de publicación. Esta sospecha queda objetivada mediante la regresión de Egger, cuyo p-valor es de  $<0.001$  (Figura 19).

**Figura 19.** Funnel plot. Remisión endoscópica en colitis ulcerosa

**P valor Regresión de Egger:  $<0.001$**

## 9.4.5 ANÁLISIS ESTRATIFICADO EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL ENSAYO

Realizando un análisis estratificado en función de las características de los ensayos (Tabla 3), en CU se observa una tasa de respuesta al placebo mayor en aquellos pacientes que reciben un fármaco subcutáneo y en aquellos sujetos que no pudieron recibir tópico durante el ensayo. Al igual que en el caso de EC, puede apreciarse cómo aquellos pacientes que son evaluados más tardíamente (> 8 semanas) tienen mayores tasas de respuesta al placebo.

**Tabla 3.** Análisis estratificado en función de las características del ensayo para colitis ulcerosa

Característica	Nº estudios	N	Respuesta clínica % (IC 95%)	I <sup>2</sup>	Remisión clínica % (IC 95%)	I <sup>2</sup>
<b>Fármaco</b>						
AntiTNF	6	736	0,34 (0,29-0,39)	51,57	0,09 (0,06-0,12)	45,5
Otro	18	2504	0,31 (0,27-0,35)	81,21	0,07 (0,05-0,09)	65,8
<b>Fecha</b>						
>2015	19	2469	0,32 (0,29-0,36)	77,89	0,08 (0,06-0,10)	68,2
<2015	5	774	0,25 (0,18-0,32)	65,62	0,07 (0,05-0,09)	0,26
<b>Vía</b>						
SC	6	675	0,37 (0,31-0,43)	58,64	0,07 (0,05-0,09)	0
IV	8	1150	0,33 (0,29-0,38)	53,09	0,08 (0,05-0,12)	77,56
Oral	10	1418	0,28 (0,23-0,34)	80,84	0,07 (0,05-0,10)	70,27
<b>Países</b>						
Internacional	22	3101	0,32 (0,29-0,36)	78,06	0,07 (0,06-0,09)	61,05
Nacional	2	142	0,25 (0,18-0,32)	69,99	0,16 (0,10-0,22)	0
<b>Continentes</b>						
Varios	21	3071	0,31 (0,30-0,33)	78,82	0,07 (0,06-0,08)	57,94
Asia	3	172	0,26 (0,19-0,32)	55,22	0,07 (0,03-0,10)	86,28
<b>Fallo previo</b>						
Cualquiera	8	1405	0,30 (0,25-0,35)	76,72	0,07 (0,05-0,09)	68,55
Biológico	4	565	0,25 (0,20-0,30)	51,37	0,05 (0,03-0,07)	0
Convencional solo	12	1273	0,36 (0,31-0,40)	67,71	0,09 (0,07-0,12)	60,22
<b>Fármacos concomitantes</b>						
Cualquiera	12	1908	0,32 (0,27-0,37)	81,11	0,07 (0,05-0,09)	68,74
No IMM	6	811	0,28 (0,23-0,33)	66,3	0,08 (0,05-0,11)	60,27
No tópico	6	524	0,37 (0,31-0,42)	36,14	0,09 (0,06-0,12)	40,33
<b>Semana evaluación</b>						
< 8	14	1925	0,30 (0,27-0,33)	45,47	0,07 (0,05-0,08)	38,85
> 8	10	1318	0,35 (0,28-0,41)	85,28	0,08 (0,06-0,11)	70,94

## 10. DISCUSIÓN

La respuesta al placebo en los ensayos clínicos es un fenómeno complejo en el que influyen múltiples factores, como el tipo de intervención, la vía de administración y la frecuencia del tratamiento, la expectativa de respuesta, las interacciones paciente-médico, el condicionamiento conductual y el contexto clínico.<sup>19</sup> Comprender la magnitud y los factores modificadores de la respuesta a placebo en ensayos clínicos de EI es importante para diseñar ensayos clínicos eficientes.

A través de este estudio se presentan una serie de observaciones que tienen importantes implicaciones para el diseño de ensayos clínicos en EI.

En consonancia con los estudios más recientes (A. Almradi et al<sup>22</sup>, R. Sedano et al<sup>23</sup>), los resultados de este metaanálisis muestran cómo, cuánto más estricto y/u objetivo es el parámetro que se evalúa, menor es la efectividad del placebo., tanto en EC como en CU. Así pues, las mayores tasas se observan para respuesta clínica, seguidas de remisión clínica y, por último, para los parámetros endoscópicos. La introducción de criterios endoscópicos se traduce en un aumento de objetividad, especificidad y una reducción de la exposición a sesgos, a pesar de presentar algunas limitaciones como la calidad cinematográfica y la variación inter-observador, que son inherentes a la endoscopia.<sup>23</sup>

A lo largo de los años desde los primeros ensayos clínicos de fármacos biológicos en la EI, el uso de la endoscopia se ha ido extendiendo, pero aún no supone de manera generalizada un objetivo primario de los estudios. Esto también se ve condicionado por el momento de evaluación de la respuesta, ya que en el momento en el que se suele evaluar la respuesta primaria puede ser pronto para comprobar resultados endoscópicos.

Aún no está estandarizado, sobre todo por la ausencia de índices validados, pero la tendencia actual va incluso más allá, buscando la remisión histológica como objetivo, único o combinado con la remisión endoscópica.

Todo esto va en consonancia con los objetivos terapéuticos que se marcan en el consenso STRIDE-II<sup>24</sup> en los que se recomienda buscar progresivamente objetivos más exigentes de cara a intentar modificar el curso natural de la enfermedad y mejorar los resultados a medio y largo plazo del paciente.

Los resultados de nuestro metaanálisis subrayan la importancia de garantizar que parámetros endoscópicos objetivos sean incluidos en los ensayos de EI para controlar las tasas de placebo excesivamente altas y permitir la realización de ensayos clínicos más eficientes.

Por otra parte, la tasa de respuesta al placebo obtenida en los parámetros clínicos, sobre todo en respuesta clínica, tanto de la EC como de la CU es elevada (cerca del 30%). Esto contrasta significativamente con la remisión, en la cual la tasa en la EC es notablemente más alta que en la CU (aproximadamente el doble). Esto podría explicarse en parte porque en la enfermedad de Crohn existe una mayor disonancia entre la actividad inflamatoria y los síntomas<sup>4</sup>, que son además más variables (existen pacientes que pueden tener intenso dolor abdominal sin diarrea y otros que pueden presentar un gran número de deposiciones sin dolor). Además, la EC es una patología más heterogénea que la CU en su presentación<sup>22</sup>, ya que al poder afectar a diferentes segmentos intestinales la presentación sintomática puede modificarse en función de la zona dañada.

Además, la CU dispone de una mayor oferta terapéutica en lo que se refiere a tratamientos concomitantes (mesalazina y tratamiento tópico). En muchos ensayos, estos no pueden utilizarse, en particular el tratamiento tópico. En la práctica clínica es frecuente que sea necesario asociar este tipo de terapias para lograr alcanzar la remisión. Este fenómeno puede deberse a una persistencia en la afectación a nivel rectal, lo cual puede perpetuar síntomas como la urgencia o un número alto de deposiciones.

Referente a la remisión libre de corticoides estudiada para EC, únicamente cabe mencionar en este metaanálisis que es la variable para la que menos datos existen (únicamente 2 estudios) y que por lo tanto los resultados son menos relevantes.

El metaanálisis ha mostrado que la gran mayoría de los parámetros evaluados (a excepción de algún análisis estratificado aislado) presentan una heterogeneidad moderada ( $I^2 > 50\%$ ) o alta ( $I^2 > 75\%$ ), algo llamativo al tratarse de pacientes que presentan la misma patología y reciben la misma intervención (placebo).

A pesar del empleo de criterios de inclusión homogéneos, existen múltiples factores de confusión conocidos y desconocidos que contribuyen a la heterogeneidad, y sería necesario acceder a datos individuales de los pacientes para llevar a cabo un estudio detallado de la influencia de dichas características individuales de los pacientes en la heterogeneidad.<sup>19</sup> El grado de heterogeneidad observado, sin embargo, está en consonancia con el obtenido en revisiones y estudios previos sobre estas patologías (R. Sedano et al<sup>23</sup>, V. Jairath et al<sup>25</sup>).

En cuanto al análisis del sesgo de publicación, llama la atención la detección continuada de un posible sesgo en los parámetros objetivos (respuesta y remisión endoscópica) que se detecta en menor cantidad o incluso no se detecta en los parámetros clínicos. Como se ha comentado previamente, los ensayos clínicos más antiguos, sobre todo los que conciernen a la EC no incluían variables endoscópicas. Tampoco la incluyen los estudios nacionales que se han incluido, que solo tienen variables clínicas de resultado.

Es posible que esta selección de ensayos que no tienen variables endoscópicas esté detrás de la explicación del sesgo de publicación detectado. Otra opción podría ser que los resultados endoscópicos son, en muchos casos, variables secundarias que no son reportadas de manera sistematizada o que se ven envueltas en variables combinadas, unidas a remisión clínica o histológica, las cuales no se han evaluado en este metaanálisis.

En cuanto al análisis estratificado, no se observan claras diferencias. En EC presentan una mayor respuesta a placebo los pacientes que reciben tratamiento oral y aquellos procedentes de cualquier tipo de fallo previo, mientras que en la CU muestran una respuesta mayor a placebo los pacientes que reciben un fármaco subcutáneo y aquellos que no podían recibir tópico durante el ensayo.

Por otra parte, se muestra en CU una menor tasa de respuesta a placebo en pacientes con fallo previo a fármacos biológicos. Esto podría explicarse al tratarse de una población más compleja de tratar, con un mayor índice de refractariedad a tratamiento y con una menor probabilidad de presentar una mejoría espontánea. En este grupo de pacientes la respuesta al placebo es congruente con la propia respuesta al tratamiento activo, ya que en numerosos estudios se ha comprobado que los pacientes con fallos previos a biológicos tienen unas tasas de respuesta inferiores a los pacientes sin fallo previo. Sería interesante poder diferenciar los pacientes que provienen de fallo primario de aquellos que vienen de fallo secundario, así como aquellos que no han perdido respuesta, sino que han presentado efectos adversos o intolerancia. Es probable que la situación de estos tres subgrupos sea muy diferente, pero estos datos no están disponibles en los ensayos clínicos ya que se agrupan dentro de la misma categoría.

Tanto en EC como CU se han observado mayores tasas de respuesta a placebo en aquellos estudios más recientes (posteriores a 2010 y 2015 respectivamente). Esto podría reflejar la influencia del condicionamiento conductual y la expectativa de respuesta de los pacientes. Con la aparición de nuevas moléculas, el conocimiento de un número cada vez mayor de fármacos efectivos para el tratamiento de la EI, más opciones terapéuticas... podrían verse incrementadas las expectativas de respuesta de los pacientes a los tratamientos administrados durante los ensayos de estos fármacos y con ello las tasas de respuesta a placebo<sup>19</sup>. Previamente, cuando el tratamiento de la EI era algo relativamente desconocido, con escasos fármacos disponibles, sería razonable esperar una mayor suspicacia y escepticismo hacia estos tratamientos, con una consiguiente menor tasa de respuesta a placebo.

Por otra parte, el metaanálisis ha mostrado que, en ambas enfermedades (EC y CU) aquellos pacientes que son evaluados más tardíamente (>8 semanas) tienen mayores tasas de respuesta a placebo. Un mayor periodo de tiempo para que el paciente pueda presentar una mejoría espontánea con la toma de placebo hasta

ser examinado podría justificar este hallazgo. Además, la confianza en una mayor dosis de tratamiento acumulado y la disponibilidad de un mayor plazo de tiempo para la aparición de respuesta adecuada podrían apoyar esta hipótesis.

Además, los fármacos para la EI, aunque con variaciones, presentan un periodo de respuesta relativamente largo. La respuesta primaria (considerar si un fármaco ha sido eficaz en la inducción de la remisión/respuesta) se suele evaluar a las 14-16 semanas, más tarde incluso con algún fármaco como vedolizumab (hasta 24-26 semanas). Los pacientes son conocedores en su mayoría de este fenómeno, habiéndolo experimentado muchos anteriormente en líneas de tratamiento previas. Por ello, son conscientes de que pueden tener que esperar un tiempo para ver una respuesta y esto podría favorecer la aparición tardía de una respuesta a placebo.

Este estudio tiene varias fortalezas, como el gran número de ensayos evaluados, lo que proporciona estimaciones acumuladas de la respuesta y remisión clínica y endoscópica al placebo. Como se ha mencionado, en este metaanálisis se han tenido en cuenta no sólo criterios clínicos sino también endoscópicos, lo que proporciona datos más objetivos, específicos y menos expuestos a sesgos. Por otra parte, a través de este metaanálisis se hace una revisión exhaustiva de la bibliografía más reciente al respecto, basándose en los principios de la medicina basada en la evidencia y actualizando la información disponible. Por último, se ha realizado un análisis estratificado en función de las variables de los estudios previamente descritas, para evaluar posibles causas de heterogeneidad, además de evaluarla a través del estadístico  $I^2$ .

Las limitaciones incluyen el alto nivel de heterogeneidad de los ensayos. Como se ha mencionado antes, existen múltiples factores de confusión conocidos y desconocidos que contribuyen a esta heterogeneidad. El grado de heterogeneidad observado, sin embargo, está en consonancia con el obtenido en revisiones y estudios previos sobre estas patologías. Por otra parte, este metaanálisis se limitó solo a los datos de inducción. Por lo tanto, no se pudo evaluar el mantenimiento de la respuesta entre los pacientes a los que se les administró el fármaco.



## 11. CONCLUSIONES

1- La tasa de respuesta al placebo obtenida en los parámetros clínicos, sobre todo en respuesta clínica, tanto de la EC como de la CU es elevada (cerca del 30%). Esto contrasta significativamente con la remisión, en la cual la tasa en la EC (16%) es el doble que en la CU (8%).

2- La tasa de respuesta obtenida en los parámetros endoscópicos es notablemente inferior a la obtenida en parámetros clínicos, siendo también en este caso la respuesta (10% en EC, 19% en CU) mayor que la remisión (4% en EC, 5% en CU).

3- Nuestro metaanálisis muestra que cuanto más estricto y objetivo es el parámetro que se evalúa, menor es la efectividad del placebo, tanto en EC como en CU. De ahí la importancia de garantizar que parámetros endoscópicos objetivos sean incluidos en los ensayos de EII para controlar las tasas de placebo excesivamente altas y diseñar ensayos clínicos más eficientes.

4- En cuanto al análisis estratificado, no se observan claras diferencias. En EC presentan una mayor respuesta a placebo los pacientes que reciben tratamiento oral y aquellos procedentes de cualquier tipo de fallo previo, mientras que en la CU muestran una respuesta mayor a placebo los pacientes que reciben un fármaco subcutáneo y aquellos que no podían recibir tópico durante el ensayo.

5- Se ha obtenido un nivel de heterogeneidad moderado o alto para la mayoría de los parámetros evaluados, algo llamativo al tratarse de una misma patología y una misma intervención (placebo). Existen múltiples factores de confusión conocidos y desconocidos que contribuyen a la heterogeneidad, y sería necesario acceder a datos individuales de los pacientes para analizarlos.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Flynn S, Eisenstein S. Inflammatory Bowel Disease Presentation and Diagnosis. *Surg Clin North Am.* 2019;99(6):1051–62.
2. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life.* 2019;12(2):113–22.
3. Zhang YZ, Li YY. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(1):91–9.
4. Cosnes J, Gowerrousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1785-1794.
5. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The Prevalence and Geographic Distribution of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(12):1424–9.
6. Chaparro M, Garre A, Andrea N, Rodr C, Riestra S, Vela M, et al. Incidence , Clinical Characteristics and Management of Inflammatory Bowel Disease in Spain : Large-Scale Epidemiological Study. *J Clin MEd.* 2021;10.
7. Jensen CB, Ängquist LH, Mendall MA, Sørensen TIA, Baker JL, Jess T. Childhood body mass index and risk of inflammatory bowel disease in adulthood: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2018 May;113(5):694-701.
8. Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 Suppl 2:14–5.
9. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: Good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.* 2007;13(46):6134–9.
10. Cosnes J. Tobacco and IBD: Relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(3):481–96.
11. Sercombe J. Inflammatory bowel disease and smoking. *Prof Nurse.* 2000;15(7):439–42.
12. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of Disease : In fl ammatory Bowel. 2019;94(January):155–65
13. Van der Sluis M, De Koning BAE, De Bruijn ACJM, Velcich A, Meijerink JPP, Van Goudoever JB, et al. Muc2-Deficient Mice Spontaneously Develop Colitis, Indicating That MUC2 Is Critical for Colonic Protection. *Gastroenterology.* 2006;131(1):117–29.
14. Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010;464(7285):59–65.
15. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and

- their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60(5):631–7.
16. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl Med*. 2002;347(6):417–29.
  17. Marteau P, Lepage P, Mangin I, Suau A, Doré J, Pochart P, et al. Review article: Gut flora and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther Suppl*. 2004;20(4):18–23.
  18. Ahmed I, Roy BC, Khan SA, Septer S, Umar S. Microbiome, metabolome and inflammatory bowel disease. *Microorganisms*. 2016;4(2):1–19.
  19. Hernández-Aguado I, Lumbreras B. *Manual de Epidemiología y Salud Pública para grados en ciencias de la salud*. 3ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2018.
  20. Argimón JM, Jiménez J. *Métodos de investigación clínica y epidemiológica*. 4ª ed. Valencia: Elsevier España; 2012.
  21. Carrasco JL. *El método estadístico en la investigación médica*. 6ª ed. Madrid: Ciencia 3 Distribución; 1995.
  22. Almradi A, Sedano R, Hogan M, Zou GY, MacDonald JK, Parker CE, et al. Clinical, Endoscopic, and Safety Placebo Rates in Induction and Maintenance Trials of Crohn's Disease: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *J Crohns Colitis*. 2022 Jun 24;16(5):717–36.
  23. Sedano R, Hogan M, Nguyen TM, Chang J, Zou GY, Macdonald JK, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Clinical, Endoscopic, Histological and Safety Placebo Rates in Induction and Maintenance Trials of Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2022 Feb 23;16(2):224–43.
  24. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570–83.
  25. Jairath V, Zou G, Parker CE, MacDonald JK, Mosli MH, AlAmeel T, et al. Systematic review with meta-analysis: placebo rates in induction and maintenance trials of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 Apr;45(8):1021–42.
  26. Loftus EV, Panés J, Lacerda AP, Peyrin-Biroulet L, D'Haens G, Panaccione R, et al. Upadacitinib Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2023 May 25;388(21):1966–80.
  27. D'Haens G, Panaccione R, Baert F, Bossuyt P, Colombel JF, Danese S, et al. Risankizumab as induction therapy for Crohn's disease: results from the phase 3 ADVANCE and MOTIVATE induction trials. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2015–30.
  28. Sandborn WJ, Feagan BG, Loftus EV, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, D'Haens G, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2020 Jun;158(8):2123–2138.

29. Watanabe K, Motoya S, Ogata H, Kanai T, Matsui T, Suzuki Y, et al. Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses. *J Gastroenterol*. 2020 Mar;55(3):291-306.
30. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov 17;375(20):1946-60.
31. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):711-21.
32. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct 18;367(16):1519-28.
33. Watanabe M, Hibi T, Lomax KG, Paulson SK, Chao J, Alam MS, et al. Adalimumab for the induction and maintenance of clinical remission in Japanese patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2012 Mar;6(2):160-73.
34. Sandborn WJ, Schreiber S, Feagan BG, Rutgeerts P, Younes ZH, Bloomfield R, et al. Certolizumab pegol for active Crohn's disease: a placebo-controlled, randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;9(8):670-678.
35. Sandborn WJ, Abreu MT, D'Haens G, Colombel JF, Vermeire S, Mitchev K, et al. Certolizumab pegol in patients with moderate to severe Crohn's disease and secondary failure to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010 Aug;8(8):688-695.
36. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A randomized trial of Ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with moderate-to-severe Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1130-41.
37. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):228-38.
38. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):829-38.
39. Cottone M, Mocciaro F, Scimeca D. Adalimumab induction for Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1929.
40. Lémann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease

- patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(4):1054-61.
41. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-33; quiz 591.
  42. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2005 Nov 3;353(18):1912-25.
  43. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, Safdi M, Wolf DG, Baerg RD, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1088-94.
  44. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Present DH, Sutherland LR, Kamm MA, et al. An engineered human antibody to TNF (CDP571) for active Crohn's disease: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2001 May;120(6):1330-8.
  45. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Oct 9;337(15):1029-35.
  46. Stack WA, Mann SD, Roy AJ, Heath P, Sopwith M, Freeman J, et al. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumour necrosis factor-alpha in Crohn's disease. *Lancet*. 1997 Feb 22;349(9051):521-4.
  47. Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*. 1995 Feb 2;332(5):292-7.
  48. D'Haens G, Dubinsky M, Kobayashi T, Irving PM, Howaldt S, Pokrotnieks J, et al. Mirikizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2023 Jun 29;388(26):2444-55.
  49. Sharma T, Ma C, Sedano R, Hanzel J, McDonald C, Hogan M, et al. Placebo Response Rates in Randomized Controlled Trials for Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Crohns Colitis*. 2023 Apr 19;17(4):644-58.
  50. Sandborn WJ, Vermeire S, Peyrin-Biroulet L, Dubinsky MC, Panes J, Yarur A, et al. Etrasimod as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (ELEVATE): two randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies. *Lancet*. 2023 Apr 8;401(10383):1159-71.
  51. Zhang S, Chen B, Wang B, Chen H, Li Y, Cao Q, et al. Effect of Induction Therapy With Olamkicept vs Placebo on Clinical Response in Patients With

- Active Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Mar 7;329(9):725-34.
52. Matsuoka K, Watanabe M, Ohmori T, Nakajima K, Ishida T, Ishiguro Y, et al. AJM300 (carotegrast methyl), an oral antagonist of  $\alpha 4$ -integrin, as induction therapy for patients with moderately active ulcerative colitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jul;7(7):648-57.
  53. Danese S, Vermeire S, Zhou W, Pangan AL, Siffledeen J, Greenbloom S, et al. Upadacitinib as induction and maintenance therapy for moderately to severely active ulcerative colitis: results from three phase 3, multicentre, double-blind, randomised trials. *Lancet*. 2022 Jun 4;399(10341):2113-28.
  54. Peyrin-Biroulet L, Hart A, Bossuyt P, Long M, Allez M, Juillerat P, et al. Etrolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis in patients previously treated with tumour necrosis factor inhibitors (HICKORY): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Feb;7(2):128-40.
  55. Rubin DT, Dotan I, DuVall A, Bouhnik Y, Radford-Smith G, Higgins PDR, et al. Etrolizumab versus adalimumab or placebo as induction therapy for moderately to severely active ulcerative colitis (HIBISCUS): two phase 3 randomised, controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;7(1):17-27.
  56. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens G, Wolf DC, Jovanovic I, Hanauer SB, et al. Ozanimod as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2021 Sep 30;385(14):1280-91.
  57. Feagan BG, Danese S, Loftus EV, Vermeire S, Schreiber S, Ritter T, et al. Filgotinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis (SELECTION): a phase 2b/3 double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021 Jun 19;397(10292):2372-84.
  58. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1201-14.
  59. Sandborn WJ, Bhandari BR, Randall C, Younes ZH, Romanczyk T, Xin Y, et al. Andecaliximab [Anti-matrix Metalloproteinase-9] Induction Therapy for Ulcerative Colitis: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2/3 Study in Patients With Moderate to Severe Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Aug 29;12(9):1021-9.
  60. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1723-36.

61. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al. Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2016 May 5;374(18):1754-62.
62. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, Padgett L, Strauss R, Johanns J, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Sep;42(5):504-14.
63. Jiang XL, Cui HF, Gao J, Fan H. Low-dose Infliximab for Induction and Maintenance Treatment in Chinese Patients With Moderate to Severe Active Ulcerative Colitis. *J Clin Gastroenterol*. 2015 Aug;49(7):582-8.
64. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95.
65. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710.
66. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011 Jun;60(6):780-7.
67. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2462-76.