

Tesis doctoral

Programa de doctorado “Aplicaciones Técnicas e Informáticas de
la Estadística, la Investigación Operativa y la Optimización”

Departamento de Estadística e Investigación Operativa
Universidad Politécnica de Catalunya

**INTEGRACIÓN DE LOS MODELOS DE SIMULACIÓN
EN EL DISEÑO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

Ismail Abbas

Directores:

Dr. Josep Casanovas García

Dr. Joan Rovira Forns

Barcelona, diciembre de 2003

Prólogo

Motivación

A lo largo de estos años he adquirido un creciente interés en la investigación en salud pública, y más concretamente en el desarrollo y aplicación de modelos de simulación, gracias a la oportunidad que tuve a partir del año 1995, a mi llegada a Barcelona, de colaborar con el Centro de Investigación en Economía de la Salud y de la Política Social (Soikos), donde pude trabajar con modelos del coste de enfermedad, y de coste-efectividad. Seis meses más tarde recibí una beca predoctoral de investigación del Institut de Salut Pública de Catalunya. Aproximadamente en un periodo de dos años y seis meses realicé un trabajo de investigación sobre entornos interactivos de modelación y simulación que permitían la construcción de los modelos discretos de Markov y la simulación de Monte Carlo. El objetivo era la comparación de las características de estos entornos en función de la complejidad del modelo, el manejo de los mismos por usuarios potenciales y sus capacidades en la construcción de los modelos, así como la velocidad de la simulación, la documentación y el coste de cada programa. Este estudio fue presentado en la conferencia internacional *Systems Science in Health Care* que tuvo lugar en Barcelona en el año 1996 (ver Abbas et al., 1996 para los resultados de este estudio).

Así pues, a raíz de los trabajos que he tenido la oportunidad de realizar en distintos centros de investigación a lo largo de los últimos años, me he ido introduciendo en el tema de los modelos y de la simulación con una continuidad que me ha permitido una especialización gradual en este campo, especialmente por lo que respecta a su aplicación en el ámbito de la salud pública.

Puesto que mi actividad profesional se desarrollaba en gran medida en el campo de la investigación, como complemento a mi formación básica en ingeniería informática, creí conveniente adquirir una mayor capacidad investigadora de tipo académico, por lo que decidí incorporarme a un programa universitario de doctorado. En el curso académico 1996-1997, me incorporé al programa de doctorado “Aplicaciones técnicas e informáticas de la estadística, la investigación operativa y la optimización” del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la UPC, porque la mayoría de los contenidos en los que tuve la oportunidad de profundizar allí estaban directamente relacionados con mi área de especialización, como, por ejemplo, el análisis de supervivencia, los modelos de simulación discreta, el diseño de ensayos clínicos, la economía de la salud, etc. Mi tema de tesis, es decir, la utilización de los modelos de simulación para la optimización de los ensayos clínicos, surgió, pues, a raíz de la coincidencia entre las líneas de investigación del programa de doctorado y mi especialización profesional.

Durante los años 1997 y 1998, participé en un trabajo de investigación sobre la aplicación de los modelos en la evolución de la infección por el VIH / SIDA. Esta actividad empezó con dos tareas paralelas esenciales y necesarias para construir el modelo de simulación propuesto: la primera fue una revisión bibliográfica de los modelos existentes sobre el tema, así como la obtención de datos históricos sobre la incidencia y tratamientos de la enfermedad; la segunda fue un estudio de estimación del coste total de la enfermedad que se obtuvo mediante la recogida de datos de pacientes en cinco grandes hospitales españoles (Mompó et al., 2000). Lamentablemente, el proyecto no tuvo continuidad por razones económicas. Posteriormente, disfruté de una beca de seis meses otorgada por la Universidad de Navarra para participar en el proyecto “Aproximación a los costes del SIDA en Navarra” (Cabasés et al., 2000).

En el año 1999 inicié el proyecto de investigación del doctorado con el tema de la optimización del diseño de los ensayos clínicos gracias, inicialmente, a las ideas e indicaciones del profesor Joan Rovira. Durante ese periodo participé también en un trabajo de investigación sobre el tabaquismo, que pretendía construir un modelo para simular los efectos de dejar de fumar sobre la salud, los costes sanitarios y otras variables económicas (Abbas y Rovira, 2003). Otro trabajo que realicé por esas fechas fue la construcción de un modelo para el diseño de un hipotético ensayo clínico del SIDA, para comparar el tratamiento antirretroviral con AZT con otros tratamientos combinados con el fin de reducir la velocidad de la progresión de la enfermedad (Proyecto FIS / 1999).

En el año 2000, presenté mi proyecto de tesis de doctorado sobre el uso de los modelos de simulación en la representación de la evolución de la enfermedad y su aplicación al campo de los ensayos clínicos con el fin de optimizar su diseño. En ese momento presenté dos modelos, uno de tabaquismo y otro del diseño de un ensayo clínico del SIDA.

Posteriormente, desarrollé un modelo general para optimizar el diseño del ensayo clínico hipotético de supervivencia, que fue presentado en la conferencia internacional de la ISPOR en Amberes, Bélgica (Abbas et al., 2000; ver anexo 1).

El año 2001 colaboré con un equipo de una empresa farmacéutica líder en el sector en un trabajo de investigación clínica de Fase II, para la búsqueda de dosis, que tuvo una duración de 8 meses. El objetivo de este encargo fue la construcción de un modelo para encontrar la mejor dosis-respuesta. A partir de los datos disponibles sobre la eficacia de la dosis del tratamiento de referencia o placebo se utilizó el modelo construido para extrapolar los resultados a otras dosis (ver anexo 2).

A partir del año 2002, gracias a una beca del Laboratorio de Cálculo de la Facultad de Informática de Barcelona (Universidad Politécnica de Cataluña), pude dedicarme a tiempo completo a la elaboración y finalización de esta tesis.

Agradecimientos

Quiero empezar dando las gracias a mis directores de tesis. A Josep Casanovas, por su enorme interés en mi línea de investigación y la confianza que depositó en mí para que llevara adelante el trabajo, y a Joan Rovira, por su constante ayuda y su dedicación en los momentos difíciles y críticos. También me gustaría agradecer a Erik Cobo todo el tiempo que incondicionalmente me ha dedicado cuando lo he necesitado, para orientarme en el camino correcto y para aclarar las dudas que tenía en diferentes aspectos de la tesis.

Deseo manifestar también mi agradecimiento al grupo de simulación y a todos los compañeros del Laboratori de Calcul de la Facultat de Informàtica de Barcelona (LCFIB), Universidad Politècnica de Catalunya y por sus apoyo y simpatías. A Víctor Huerta, director de LCFIB, que me ha animado desde el principio, a Susana Francisco, secretaria general de LCFIB, que siempre ha estado dispuesta a ayudar. Al grupo de estadística del Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Facultat de Matemàtiques de la UPC y al grupo de estadística del Departamento de Estadística de la Facultat de Biologia, de la UB, especialmente al Dr. Jordi Ocaña.

Al Dr. Joan Romeu del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona por proporcionarme los datos necesarios para el desarrollo del trabajo de campo y al Dr. Enrique Seoane, por su invitación a la Universidad de Ohio, donde tuve la oportunidad de ampliar mis conocimientos en el campo de la optimización económica del diseño de los ensayos clínicos. Al Dr. Fernando Antoñanzas, del centro de investigación Soikos, por sus sugerencias en el trabajo del SIDA que se presenta en el capítulo 2. A los doctores Xavier Luria y Francesc Peris de Almirall-Prodesfarma, que fueron los primeros que demostraron su interés en la tesis y colaboraron para sacarla adelante. Al Dr. Carl Peck, de la Universidad de Goergetown (Washington DC), por sus comentarios y la documentación entregada durante mi visita a su centro de investigación y al Dr. Daniel Mullins de la Universidad de Farmacia de Maryland, (Washington DC) por su disponibilidad durante mi visita en Maryland. Al Dr. Jaume Canela de la Organización Panamericana de la Salud por sus sugerencias, al Dr. Daniel López de la Facultat de Físicas de la Universidad Politècnica de Catalunya por sus críticas constructivas, a la profesora Lola Balaguer de la facultad de físicas por sus comentarios y críticas, y a todas las personas que siempre me han hecho ver las cosas positivas a lo largo del desarrollo de esta tesis. Finalmente, quiero agradecer a toda mi familia y, en especial, a mi esposa Sara, que me han apoyado hasta el final.

Por último, comentar que esta tesis ha sido posible gracias a una beca de investigación del Ministerio de Ciencia y Tecnología en el marco de los proyectos PETRI realizado en el Laboratorio de Cálculo de la Facultat de Informàtica de Barcelona (LCFIB).

PRÓLOGO.....	I
LISTA DE ABREVIACIONES UTILIZADAS EN ESTA TESIS.....	VII
INTRODUCCIÓN.....	1
VISION GLOBAL DEL ENFOQUE DE LA TESIS	1
Ensayos clínicos.....	1
Optimización del ensayo clínico.....	2
Modelos y simulación.....	4
OBJETIVOS E HIPÓTESIS DE LA TESIS	6
ESTRUCTURACIÓN DEL CONTENIDO	6
1 ESTADO DEL ARTE.....	9
1.1 EL CICLO DE VIDA DE UN NUEVO FÁRMACO	9
1.2 ENSAYOS CLÍNICOS.....	10
1.3 ELEMENTOS DEL DISEÑO DE UN ENSAYO CLÍNICO.....	12
1.4 LOS COSTES DE UN NUEVO MEDICAMENTO	19
1.5 OPTIMIZACIÓN DEL DISEÑO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.....	21
1.6 APLICACIONES DE LOS MODELOS DE SIMULACIÓN A LOS ENSAYOS CLÍNICOS	23
1.7 MODELOS DE SIMULACIÓN DE ENFERMEDADES	30
1.7.1 Modelos	30
1.7.2 Clasificación de los modelos	35
1.7.3 Incertidumbre	41
1.7.4 Modelos de Markov del VIH / SIDA	45
2 METODOLOGÍA.....	63
2.1 PLANIFICACIÓN PARA OPTIMIZAR EL DISEÑO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS	65
2.2 EL PROTOCOLO DEL ENSAYO CLÍNICO.....	65
2.3 EL MODELO CONCEPTUAL DE UN ENSAYO CLÍNICO	65
2.4 MODELO DE RECLUTAMIENTO DE PACIENTES	66
2.5 MODELO DE SEGUIMIENTO	68
2.6 VALIDACIÓN DEL MODELO CONCEPTUAL.....	69
2.7 CONSTRUCCIÓN DEL MODELO EJECUTABLE POR ORDENADOR.....	70
2.8 VALIDACIÓN DEL MODELO EJECUTABLE	71
2.8.1 Verificación del modelo	71
2.8.2 Validación retrospectiva	72
2.8.3 Validación prospectiva	72
2.9 EJECUCIÓN DEL MODELO	73
3 RESULTADOS.....	75
3.1 VALIDACIÓN Y SELECCIÓN	76
3.1.1 Descripción del ensayo clínico.....	76
3.1.2 Datos.....	76
3.1.3 Construcción del modelo	80

3.1.4 Variables finales de respuesta.....	86
3.1.5 Criterios de validación y de selección	87
3.1.6 Ejecución del modelo	89
3.1.7 Resultados de la validación	90
3.1.8 Resultados de la selección	91
3.2 OPTIMIZACIÓN.....	93
3.2.1 Objetivos.....	94
3.2.2 Especificación del modelo de optimización	94
3.2.3 Sub-modelo de reclutamiento	94
3.2.4 Sub-modelo de seguimiento	95
3.2.5 Función de costes	96
3.2.6 Valores de los parámetros de entrada.....	98
3.2.7 Ejecución del modelo	101
3.2.8 Análisis preliminar	102
3.2.9 Esquema del análisis.....	104
3.2.10 Resultados de la optimización	104
4 CONCLUSIONES E INVESTIGACIONES FUTURAS.....	121
4.1 COMENTARIOS Y CONCLUSIONES	121
4.1.1 Modelación y simulación	121
4.1.2 Validación, selección y eficiencia estadística.....	123
4.1.3 Eficiencia económica y optimización.....	124
4.2 APORTACIONES	125
4.3 INVESTIGACIONES FUTURAS	126
ANEXOS	129
ANEXO 1 SIMULATION MODELS IN OPTIMISING CLINICAL TRIALS STUDIES: A GENERAL APPROACH	129
ANEXO 2 MODELO DE SIMULACIÓN PARA LA BÚSQUEDA DE DOSIS EN UN ENSAYO CLÍNICO DE RESPUESTA DICOTÓMICA.....	141
ANEXO 3 OPTIMIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS MEDIANTE SIMULACIÓN	147
ANEXO 4 PLANIFICACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO HPTN 035	155
ANEXO 5 PROPUESTA DE UN MODELO DE ESTADOS DISCRETOS DE SALUD	169
BIBLIOGRAFÍA	173

Lista de abreviaciones utilizadas en esta tesis

ABPI	Association of the British Pharmaceutical Industry
ALASS	Asociación Latina para el Análisis de los Sistemas de Salud
ARV	Antiretrovirales
C	Tratamiento control
CATD	Computer-Assisted Trial Design
CB	Cambio medio desde el nivel basal de colesterol en la última visita en relación al nivel basal
CDDS	Center for Drug Development Science
CMV	Retinitis por Cytomegalovirus
CNS	Infección del sistema nervioso central
DMST	Diferencia tipificada entre dos medias
DSD	Diferencia absoluta entre dos desviaciones estándar
DSM	Diferencia absoluta entre dos medias
DSR	Diferencia relativa entre dos desviaciones estándar
FDA	Food and Drug Administration
IP	Inhibidores de la proteasa
L	Nivel de colesterol en la última visita
M	Cambio promedio desde el nivel basal de colesterol
MAC	Complejo Microbacteriano Avium
MAR	Modelo de auto regresión
MVC	MVEM con variabilidad igual para los dos grupos
MVCN	MVEM con variabilidad cambiante en el tiempo
MVDE	MVEM con variabilidad decreciente exponencialmente en el tiempo
MVDL	MVEM con variabilidad decreciente linealmente en el tiempo
MVEM	Modelo de varianza de efectos mixtos
MVS	MVEM con variabilidad diferente para los dos grupos
MVSS	Modelo de simulación para la optimización
N	Tratamiento nuevo
NC	Nivel de colesterol
NDA	New Drug Application
NEQ	Nueva entidad química
NIC	Neoplasia Intraepitelial Cervical
PA	Probabilidad de abandono
PCP	Neumonía por Pneumocystis Carinii
PD	Farmacodinamia
PK	Farmacocinética
QALYs	Años de vida ajustados por calidad
RIDO	Right Dose First Time
SIDA	Síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
VAMC	Miami Veteran's Affairs Medical Center
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
ZDV	Zidovudine

Introducción

Visión global del enfoque de la tesis

El desarrollo de un proyecto de simulación orientado a la optimización del diseño de ensayos clínicos requiere una estrecha colaboración entre investigadores de áreas tan diferentes como la simulación, la estadística, la evaluación económica y el diseño de ensayos clínicos. El autor, contando con el apoyo de expertos y especialistas, ha debido adquirir conocimientos de todas estas áreas para integrarlas en un enfoque común. A continuación, se ofrece una breve introducción a algunos conceptos básicos de estas áreas, que van a aparecer de forma recurrente a lo largo de todo el trabajo.

Ensayos clínicos

La solicitud de registro de un nuevo medicamento requiere la realización de ensayos clínicos para estudiar los límites de la tolerabilidad en voluntarios sanos (Fase I), explorar las dosis óptimas de eficacia en pacientes (Fase II) y confirmar formalmente la eficacia y seguridad del fármaco (Fase III). La Fase III suele exigir un número elevado de pacientes y un seguimiento más largo que las anteriores.

Cuando una empresa farmacéutica registra una versión genérica de un producto original ya registrado, no necesita replicar toda la serie de ensayos clínicos realizados con el producto original, sino realizar solamente un ensayo clínico de bioequivalencia en personas sanas, con el objetivo de demostrar que la nueva especialidad farmacéutica alcanza concentraciones similares al producto de referencia. Adicionalmente, se considera una Fase IV, ya fuera del ámbito del registro del medicamento, por ejemplo para estudiar la efectividad del nuevo fármaco en la práctica clínica real.

Para realizar un ensayo clínico, el primer paso es generar un protocolo, que constituye un diseño prospectivo minucioso del ensayo. El diseño de los ensayos clínicos debe determinar, entre otros aspectos, las variables finales de respuesta, la hipótesis que se quiere verificar, el tamaño de la muestra o el número de pacientes requeridos, la duración del seguimiento, el número de centros participantes y el coste que supone el llevarlo a cabo.

Los ensayos clínicos son a menudo muy costosos y pueden tener una duración considerable. Un error en el diseño de un ensayo clínico puede implicar la imposibilidad de verificar la hipótesis que se pretendía probar por falta de significación estadística de los resultados, lo que supondrá una pérdida de recursos y un retraso en el proceso de introducción del nuevo producto farmacéutico en el mercado.

Los responsables del diseño de ensayos clínicos no suelen contemplar explícitamente el coste del ensayo clínico como una variable a considerar para determinar el diseño de los mismos. Habitualmente, el coste se considera como un resultado, que puede constituir una restricción al diseño, pero no como una variable que debe determinar el diseño. En este trabajo se plantea considerar el coste del ensayo como una variable objetivo adicional. Otro elemento clave a considerar es la duración del ensayo, ya que una mayor duración retrasa la comercialización del producto y, por consiguiente, supone un coste de oportunidad, ya que reduce los beneficios derivados del mismo.

Este trabajo se centra fundamentalmente en los ensayos clínico que tienen como objetivo obtener el permiso del registro, aunque no para todos los ensayos clínicos es éste el objetivo principal, porque se ha supuesto que son los más apropiados para un enfoque de optimización.. En primer lugar, porque suelen ser los de mayor duración y coste. Y, en segundo lugar, porque el hecho de que la comercialización del producto dependa del éxito del ensayo, añade el segundo aspecto de coste mencionado en el párrafo anterior, asociado a la duración del ensayo clínico y al consiguiente retraso en la comercialización del producto, lo que hace que su optimización sea un problema más complejo desde el punto de vista analítico. Sin embargo, la reducción del coste y la duración son probablemente objetivos deseables de cualquier ensayo clínico, excepto en el caso de ensayos clínicos post-comercialización que tengan un objetivo predominantemente promocional y cuyos resultados científicos tengan una importancia secundaria para el promotor.

Optimización del ensayo clínico

En esta tesis se plantea el diseño de un ensayo clínico de medicamentos como un problema económico de optimización. El criterio de optimización concreto puede variar según la perspectiva y el marco de decisión. Desde una perspectiva empresarial de maximización del beneficio, el ensayo clínico puede verse como una inversión con unos costes relativamente predecibles y unos beneficios futuros muchos más inciertos.

El éxito del ensayo clínico en alcanzar sus objetivos –suponiendo que de ello se deriva la autorización para la comercialización del medicamento– constituye una condición necesaria, pero no suficiente, para la obtención de beneficios. Hace falta, además, que el nuevo producto tenga un éxito comercial. Desde una perspectiva social, los beneficios del ensayo clínico deberían medirse probablemente en términos de mejora esperada de la salud de la población. Los dos criterios pueden coincidir, pero no siempre es así.

La comercialización de un nuevo producto terapéuticamente equivalente a otros ya existentes puede permitir a su promotor obtener un beneficio al conseguir una cuota de mercado a costa de los productos ya existentes. Si el nuevo producto no implica una mejora terapéutica, en principio, no representa un beneficio para la sociedad, a no ser que éste genere una bajada de los precios.

En esta tesis, la optimización se plantea siempre desde el punto de vista de la empresa que patrocina un ensayo clínico, excepto si se indica explícitamente lo contrario. Desde esta perspectiva, la optimización se basa en las tres variables de resultado siguientes: la potencia estadística, la duración y el coste total del ensayo. Según el contexto en que se enmarque la decisión sobre el diseño del ensayo clínico, las tres variables anteriores pueden ser argumentos de una función objetivo a optimizar, o bien una o dos de ellas pueden ser restricciones impuestas externamente. Este doble carácter es obvio en el caso del coste y la duración del ensayo. Por ejemplo, el presupuesto para el ensayo clínico puede ser abierto o estar limitado de entrada. El laboratorio farmacéutico puede también imponer a los diseñadores del ensayo una fecha límite para obtener los resultados, por razones estratégicas, por ejemplo, comercializar el producto antes que la competencia lo haga con un producto similar. Por otra parte, tal como se ha indicado anteriormente, el coste directo del ensayo –es decir, el valor de los recursos necesarios para llevarlo a cabo– y la duración del mismo pueden hacerse conmensurables y agregarse en una única variable de coste total asignándole un valor monetario al ingreso perdido por el retraso en comercializar el producto.

La potencia estadística es un indicador más complejo de integrar en el esquema de la optimización. Normalmente, la significación estadística requerida para que el ensayo sea un éxito y el producto reciba la autorización de comercialización suele venir impuesta por la agencia reguladora (en el caso de España, la Agencia Reguladora del Medicamento) o por la costumbre como parte del diseño estadístico, pero la potencia estadística es la variable que determina finalmente el tamaño de la muestra y que debe decidir el promotor del ensayo. Si el promotor opta por una potencia estadística muy alta, ello implica un mayor coste directo del ensayo y un riesgo de fracaso del ensayo más bajo. Este enfoque podría formalizarse como un problema de decisión con incertidumbre, en el que el promotor elegiría el diseño que maximizase los beneficios esperados de la inversión, teniendo en cuenta que dicho diseño determina el riesgo de fracaso así como el coste y la duración del ensayo.

En la primera fase del diseño, los analistas y los patrocinadores deberían enfocar las cuestiones relacionadas con los posibles diseños del ensayo, teniendo en cuenta los criterios y variables mencionadas anteriormente, que están relacionadas con otras variables y factores del entorno o del diseño del ensayo, tales como el tamaño de la muestra, el número de centros participantes, el tiempo de seguimiento, las respuestas a evaluar, el tiempo de inclusión, el análisis estadístico, etc.

Los factores externos, que influyen en el diseño y que se estiman o vienen impuestos previamente, incluyen aspectos como, entre otros, el tipo de variable de respuesta, las diferencias en la efectividad o en los efectos adversos entre tratamientos, la distribución de los abandonos (salida del ensayo clínico), etc.

Cuanto mayor es el nivel de significación estadística de un resultado, mayor es la validez y la credibilidad de los resultados obtenidos. De forma convencional, se consideran aceptables por las agencias reguladoras niveles de significación del 1% o del 5%. Cuando las diferencias en la eficacia o en la aparición de efectos secundarios son pequeñas, es preciso un gran número de observaciones o un seguimiento muy dilatado, lo que encarece el ensayo clínico, por lo que es importante encontrar un equilibrio entre estos factores. Hay que evitar tanto un tamaño de la muestra y una duración insuficientes, que no permitan probar la hipótesis planteada, como un tamaño y una duración excesivos, que encarezcan innecesariamente el desarrollo del medicamento. Si se quiere reducir la duración del ensayo, se puede aumentar el número de centros, lo que supone también un aumento de los costes, por lo que conviene determinar la mejor combinación posible (Gross et al., 1987).

La minimización del tiempo requerido por un ensayo clínico depende sobre todo del número de pacientes reclutados, lo que a su vez depende del número de centros y de la capacidad de los centros para reclutarlos. Cuanto más rápido se recogen los datos, antes se pueden interpretar los resultados y, en última instancia, solicitar y obtener la aprobación del nuevo producto.

Ello supone, por un lado, que los pacientes y la sociedad, en general, se benefician lo antes posible de la disponibilidad de un nuevo producto farmacéutico efectivo y seguro; por el otro, las empresas farmacéuticas pueden empezar antes a vender el producto, lo que supondrá una recuperación más rápida de la inversión y más tiempo de protección efectiva de la patente durante el cual la empresa puede fijar un precio superior que cuando dicha patente expira y el producto se enfrenta a la competencia de los genéricos.

Modelos y simulación

Un modelo de simulación de un ensayo clínico es una representación simplificada del mismo, que permite experimentar hipotéticamente y prever su evolución y resultados. Un modelo consiste en un conjunto de parámetros, funciones y supuestos que permiten representar dicha evolución según a los objetivos fijados. Con ellos se pueden analizar diseños alternativos de ensayos clínicos antes de establecer el diseño final. Según Hale (2000), el objetivo general de la utilización de los modelos de simulación en el diseño de los ensayos clínicos es mejorar las conclusiones y las decisiones que se toman a partir de los resultados obtenidos. Los beneficios potenciales de la simulación son múltiples. A continuación se enumeran los más relevantes:

- Obtener mejores diseños que permitan ahorrar tiempo y costes.
- Disponer de una herramienta para ayudar a la investigación en el campo de los ensayos clínicos.
- Comprender de una forma clara los procesos que se siguen para llevar a cabo el diseño.

- Visualizar el comportamiento de los procesos.
- Disponer de una alta flexibilidad cuando se trata de modificar los procesos y las premisas.
- Combinar los datos de distintas fuentes de información (meta-análisis, expertos, economistas, médicos, etc.).
- Permitir al planificador realizar estimaciones rápidas de las necesidades en recursos sanitarios y de costes futuros a partir de supuestos cuantitativos (por ejemplo, evolución futura de la incidencia de la enfermedad estudiada) y el impacto de la introducción de un nuevo programa o medicamento en el sistema.

Los modelos de simulación son técnicas de computación que permiten resolver problemas cuando no existen soluciones analíticas. Así, es posible experimentar por ordenador diversas configuraciones posibles del diseño de un ensayo clínico antes de su realización, lo que permite, por ejemplo, detectar posibles defectos en el diseño del ensayo clínico cuando aún es viable corregirlos.

El enfoque propuesto supone una estrecha integración de la investigación clínica y el análisis económico en el diseño de los ensayos clínicos. En los últimos años se ha extendido en el ámbito de la investigación operativa en salud pública la utilización de modelos estocásticos de simulación de estados discretos mediante el método de Monte Carlo. Se trata de modelos, derivados de los procesos de Markov, de base individual y con probabilidades de transición dependientes de covariantes como la edad, la historia clínica, etc. Estos modelos se han aplicado en varios estudios para:

- a) representar la evolución de determinada enfermedad y su impacto sobre la salud y los recursos;
- b) analizar diferencias en los aspectos epidemiológicos y económicos de la enfermedad en los individuos expuestos y los no expuestos a determinados factores de riesgo;
- c) evaluar el impacto de intervenciones, programas y tratamientos de dicha enfermedad sobre la salud de los pacientes y sobre la utilización de los recursos, así como la relación coste-efectividad o eficiencia.

En este trabajo, los modelos que se pretenden estudiar comparten elementos metodológicos y tienen un parecido formal en los aspectos básicos, con los enfoques anteriores, especialmente con los del grupo 3, que suelen denominarse estudios de evaluación económica. De hecho, los estudios de evaluación económica se basan a menudo en modelos construidos a partir de los resultados de ensayos clínicos y de otros estudios experimentales y observacionales aunque, en realidad, son enfoques sustancialmente distintos, ya que los estudios de evaluación económica pretenden estimar los efectos sobre la salud y los recursos sociales que se derivarían de la utilización de los tratamientos en la práctica real, mientras que los modelos desarrollados en esta tesis tienen como objetivo mejorar la eficiencia en la asignación

de recursos en la fase de desarrollo de los tratamientos, antes de su aplicación en la práctica clínica.

Objetivos e hipótesis de la tesis

El objetivo principal de este trabajo es el análisis y desarrollo de modelos de simulación para la optimización del diseño de los ensayos clínicos. Con este fin se desarrollan diferentes estructuras de modelos estocásticos asistidos por ordenador que permiten representar adecuadamente el ensayo clínico y simular los resultados con diseños e hipótesis alternativas antes de su realización. Con ello se pretende determinar el diseño que optimiza el coste y el tiempo de desarrollo de un ensayo clínico, analizando los resultados hipotéticos antes de su realización real.

La hipótesis que se pretende probar es que el desarrollo y la aplicación de los modelos de simulación propuestos permiten alcanzar de forma más eficiente los objetivos de los ensayos clínicos, es decir, obtener con una determinada probabilidad de éxito los resultados buscados –lo que en el caso de nuevos productos es una condición necesaria para su comercialización– en un periodo de tiempo y con un coste óptimos.

Los modelos de simulación estocásticos de estados discretos son especialmente adecuados para dicho objetivo, pues permiten incorporar fácilmente a los algoritmos de cálculo la información necesaria para representar supuestos muy complejos, tales como variaciones de los parámetros a lo largo del tiempo. En este sentido, dichos modelos permiten no sólo optimizar el diseño inicial del ensayo, sino que constituyen una herramienta de gran utilidad potencial en el seguimiento y gestión del ensayo a lo largo de su ejecución.

Estructuración del contenido

La tesis se ha dividido en cuatro capítulos que son: introducción, estado del arte, metodología, resultados, y discusión y conclusiones.

Estado del arte

El primer capítulo ofrece una introducción al ciclo de vida de un fármaco, que determina las fases y la evolución del desarrollo de una nueva especialidad farmacéutica. A continuación, se explican los elementos más importantes del diseño de un ensayo clínico.

Estos elementos básicamente son: el tamaño del efecto, la significación estadística, el diseño estadístico (las variables finales de respuesta, la potencia estadística, la prueba de

hipótesis), los abandonos, la duración, el tamaño de la muestra, el número de centros y el coste del ensayo clínico. Asimismo, se introducen los conceptos y métodos de optimización, la simulación de los ensayos clínicos y los resultados de los trabajos y publicaciones existentes en la literatura sobre el tema.

A continuación, se introducen los modelos de simulación de enfermedades, los métodos habituales para manejar y cuantificar la incertidumbre, el análisis de sensibilidad y la simulación de Monte Carlo y, finalmente, se presenta una aplicación particular de estos modelos en el campo de la infección por el VIH / SIDA.

Metodología

En el segundo capítulo se presenta un enfoque general de la planificación, desarrollo de los modelos de simulación y la optimización del diseño de los ensayos clínicos.

Resultados

El tercer capítulo aborda la validación y selección del modelo que mejor reproduce los resultados de un ensayo clínico de lipodistrofia en el tratamiento con antirretrovirales de pacientes con el VIH con datos retrospectivos.

En la segunda sección de este capítulo se presentan los resultados de la optimización de un hipotético nuevo ensayo clínico de lipodistrofia en el tratamiento con antirretrovirales.

Comentarios, conclusiones y desarrollos futuros

Finalmente, el cuarto capítulo contiene la discusión y las conclusiones globales de los resultados de nuestra investigación, así como las principales aportaciones de nuestro trabajo y las futuras investigaciones posibles que pueden tomar este trabajo como punto de partida.

1 Estado del arte

En el presente capítulo se describen los diversos temas que convergen en la elaboración del trabajo de investigación realizado:

1. El ciclo de vida de un nuevo fármaco,
2. El ensayo clínico y su diseño,
3. Los elementos básicos del diseño del ensayo clínico,
4. La optimización del diseño y
5. Los diferentes tipos de modelos de simulación, tanto para la optimización como para otros propósitos más específicos.

1.1 El ciclo de vida de un nuevo fármaco

Dal-Ré (1997), en su publicación sobre el desarrollo de un nuevo fármaco, explica que éste pasa por varias fases que, en general, se pueden considerar bien definidas y que la mayor dificultad radica, normalmente, en delimitar la frontera que separa la fase de la investigación de la de desarrollo. Tal como está ilustrado en la figura 1.1 que hemos elaborado, el ciclo comienza con el descubrimiento de una Nueva Entidad Química (NEQ). Esta fase se subdivide en: la realización de pruebas *in vitro* y en animales para obtener el compuesto más favorable en términos de actividad y de toxicidad, la localización del principio activo a desarrollar (de la naturaleza, de otras moléculas, etc.) y la síntesis por parte de los químicos de unos gramos de las moléculas candidatas.

El estadio de desarrollo se inicia en el ensayo preclínico que se realiza para la experimentación de la NEQ para demostrar su eficacia y seguridad en animales. Posteriormente, se someten los resultados a la agencia reguladora del medicamento pertinente para solicitar el inicio de un ensayo clínico en seres humanos. Se realizan los ensayos clínicos correspondientes y los resultados se presentan a la agencia en cuestión para su evaluación y aprobación. En algunos casos, después de la aprobación y del registro del producto, se realizan estudios de *post-marketing* con el fin de detectar efectos adversos a largo plazo, determinar la efectividad y el impacto del tratamiento en la calidad de vida o en los recursos, a menudo, en condiciones de práctica clínica real, o simplemente para promocionar el producto e inducir a los médicos a que lo receten.

Una NEQ patentada obtiene una protección de 20 años, durante los cuales el titular de la patente tiene el derecho exclusivo de producción, venta y utilización, en general, de la patente. Es decir, el titular de la patente tiene el monopolio de dicho producto, lo que le permite venderlo a un precio superior a los costes de producción y obtener así un excedente de explotación con el que puede recuperar los recursos invertidos en la I+D realizada en el pasado y continuar financiando su I+D futura. Sin embargo, la obtención

de la patente de una NEQ no implica que el empresario pueda empezar a vender inmediatamente el producto, ya que es necesario terminar el proceso de I+D del medicamento y registrarlo, antes de poder comercializarlo. Cuanto menor es el tiempo que transcurre entre la obtención de la patente y el lanzamiento del producto al mercado, mayor será el tiempo disponible para venderlo bajo la protección de la patente, lo que se denomina la duración efectiva de la patente, con una alta rentabilidad económica.

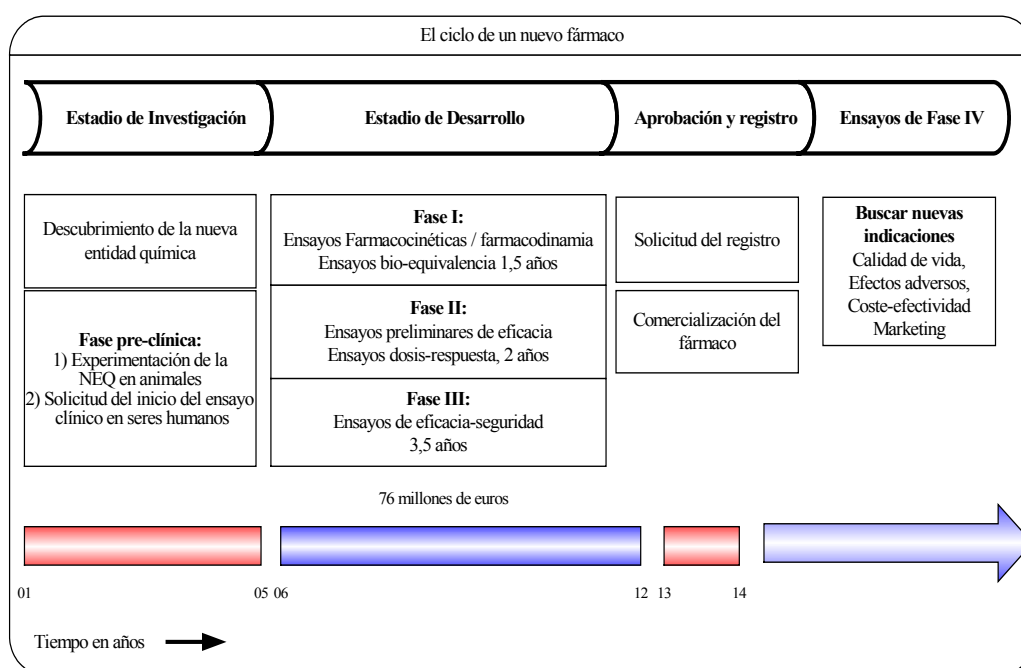


Fig 1.1 Fases de investigación y desarrollo de un nuevo fármaco. Fuente: Elaboración propia a partir de Pocock, 1983, Dal-Ré (1997), Zivin, (2000), Bakke et al., (1994), Badia y Rovira, (1994), Gonzáles, (2003)

1.2 Ensayos clínicos

El desarrollo del fármaco pasa por varios tipos de ensayos y cada ensayo sigue una metodología similar con el objetivo de aportar informaciones fiables que ayuden al desarrollo completo del fármaco. Pocock (1983) y Zivin (2000) clasifican estos ensayos según las fases siguientes:

- Fase I: En un primer ensayo clínico en humanos, se reúne información sobre la seguridad y la tolerancia de la administración del tratamiento. Los sujetos de esta Fase son voluntarios sanos y el número oscila entre 10 y 100. La duración

de esta Fase depende de cada ensayo clínico. El objetivo principal de esta Fase es averiguar la dosis máxima segura del fármaco.

- Fase II: Los investigadores esperan encontrar condiciones experimentales que permitirán en la fase posterior del ensayo obtener un resultado definitivo. Los objetivos que se utilizarán para confirmar la eficacia son proponer la dosis, pauta y duración del tratamiento, así como establecer las variables de respuesta. Esta Fase puede tardar hasta dos años con 50-500 pacientes con la enfermedad sujeta a estudio.
- Fase III: Esta fase es el tramo final del proceso de investigación clínica previa a la comercialización. Se realiza por lo menos un ensayo clínico aleatorio controlado, doble ciego, con un número de pacientes mucho más elevado, normalmente, que en fases anteriores, para comparar directamente el nuevo tratamiento con uno ya existente o con placebo.
- Fase IV: Después de obtener el permiso de comercialización de la agencia reguladora del medicamento y de haber empezado a vender el producto, las empresas farmacéuticas pueden realizar estudios *post-marketing* para promocionar el nuevo fármaco, establecer nuevas indicaciones, detectar los efectos secundarios infrecuentes, etc. El tiempo para completar esta fase depende de la empresa y, en algunos casos, puede alargarse todo el tiempo que el fármaco esté en el mercado.

Los ensayos clínicos de Fase III son estudios prospectivos en los que se compara el efecto de una intervención respecto a un control con seres humanos. Su objetivo es probar una determinada hipótesis sobre la eficacia o seguridad. Normalmente se realizan con una asignación aleatoria y de forma enmascarada de los pacientes a cada grupo del ensayo.

Se llaman “doble ciego” cuando ni el investigador ni el paciente conocen a qué tratamiento son asignados. Estos ensayos clínicos son generalmente los más largos y cruciales del proceso de desarrollo de un medicamento, ya que son los que determinan la posibilidad y el ámbito de comercialización del producto. A partir de esta fase, los investigadores proporcionan a las entidades farmacéuticas y agencias reguladoras información sobre su eficacia y seguridad con el fin de iniciar el registro del tratamiento (Bakke et al., 1994). Los ensayos clínicos están considerados como el mejor método para obtener información sobre la eficacia de una nueva tecnología sanitaria en el tratamiento de pacientes que padecen una determinada enfermedad (Pocock, 1983; Altman, 1991).

Las razones expuestas sugieren que éste es el tipo de ensayos en el que la optimización puede ser comparativamente más interesante y puede justificar su coste, ya que están en juego muchos recursos y el futuro económico del medicamento. Por esto, esta fase es la que más podría beneficiarse de las aportaciones de la simulación para la mejora del diseño.

1.3 Elementos del diseño de un ensayo clínico

A continuación, se presentan de forma resumida los elementos más importantes en el diseño de un ensayo clínico:

El tamaño del efecto

El tamaño del efecto es una medida que nos informa sobre la diferencia absoluta o relativa de la variable final de respuesta de eficacia o de seguridad entre los tratamientos comparados. Normalmente, *a priori* no se sabe la magnitud de la diferencia, ya que es muy difícil determinar el efecto de un tratamiento que todavía no está experimentado (Greenfield, 2002). En algunos casos, se fija una diferencia basal de acuerdo con la opinión de los expertos o de algunos presupuestos. En otros casos, el tamaño del efecto viene impuesto por la agencia reguladora del medicamento.

Significación estadística

Se realiza un ensayo clínico para medir la respuesta del tratamiento experimental y compararla con la del tratamiento control. Por ejemplo, suponiendo que dicha respuesta es la reducción de la mortalidad en pacientes con cáncer de pulmón, la diferencia observada en dicha reducción es $P_t - P_c$, donde P_t es la mortalidad en el grupo tratamiento y P_c la mortalidad en el grupo control. Si $P_t - P_c = 0$, significa que no hay diferencia entre los dos tratamientos. Por el contrario, si $P_t - P_c \neq 0$, significa que hay diferencia entre los dos tratamientos. Aunque P_t sea igual a P_c tal vez se observe en el ensayo una diferencia debida al azar. Por lo tanto, hace falta realizar alguna prueba estadística de hipótesis para confirmar si dicha diferencia es debida a un error de la muestra o refleja una diferencia real (Freiman et al., 1978). Cuando se rechaza la hipótesis nula existe el riesgo de tomar una decisión equivocada, que se conoce como error tipo I (es decir, rechazar la hipótesis nula cuando es cierta). El error tipo I es la probabilidad de concluir que el tratamiento nuevo es mejor cuando en realidad no lo es. Detsky (1985) lo define como la probabilidad de fracaso. Convencionalmente, se rechaza la hipótesis nula cuando dicha probabilidad es igual o inferior al 5%, que es la significación estadística del ensayo clínico. Igual que el tamaño del efecto, la significación estadística puede venir impuesta por la agencia reguladora. Cuando no se rechaza la hipótesis nula, existe también el riesgo de tomar una decisión equivocada, que en este caso se conoce como error tipo II (no rechazar la hipótesis nula cuando es falsa).

Sin embargo, no rechazar la hipótesis nula puede depender de muchas causas como por ejemplo un tamaño inadecuado de la muestra, que el tratamiento no

funcione, que el diseño estadístico no sea correcto o que el análisis estadístico sea insuficiente (Holdford et al., 2000).

Diseño estadístico

El diseño estadístico de un ensayo clínico incluye los siguientes elementos: las variables finales de respuesta, la formulación de la prueba de hipótesis y la potencia estadística. Veamos en qué consisten con más detalle.

- Las variables finales de respuesta: estas variables son las que determinan si el fármaco nuevo es mejor que el placebo o el tratamiento existente de referencia. La naturaleza y el número de variables pueden estar impuestos por la agencia reguladora.
- Formulación de la prueba de hipótesis: es importante utilizar una prueba de hipótesis correcta, ya que las conclusiones del ensayo dependen de dicha prueba. El test estadístico para probar las hipótesis puede tener un efecto negativo o positivo en las conclusiones finales del ensayo clínico. La preferencia de escoger uno u otro análisis estadístico depende del tipo y de la distribución de la variable estudiada. Si la variable es discreta (por ejemplo, el número de eventos en el tiempo), el análisis estadístico puede basarse en las pruebas de rangos de Wilcoxon, en la comparación de proporciones de X^2 , o incluso, si el tamaño de la muestra lo permite, en las pruebas paramétricas clásicas. El análisis estadístico de *Kaplan-Meier* puede ser apropiado en presencia de datos censurados no-informativos. Cuando la variable es continua (por ejemplo, el tiempo de espera hasta tener un evento), se emplearía el test estadístico *t-student* si la distribución de la variable de respuesta fuera normal.
- Potencia estadística: está considerada una variable de diseño, ya que es la empresa farmacéutica quien tiene la responsabilidad de definir el nivel de riesgo que está dispuesta a asumir al realizar el ensayo. Normalmente, se define como la probabilidad de que los ensayos clínicos fracasados no superen el 20%. Es decir, si de 100 ensayos realizados sobre fármacos con diferencias reales entre ellos, 80 rechazan la hipótesis nula, se concluye que hay diferencia entre los tratamientos y que la potencia es del 80%. Concretamente, la potencia estadística afecta al cálculo del tamaño de la muestra. Si la empresa quiere aumentar la probabilidad de que el ensayo tenga éxito y la consiguiente probabilidad del registro del fármaco, deber aumentar la potencia estadística y, por consiguiente, el tamaño de la muestra o la duración del ensayo, lo que supondrá un aumento del coste. Alternativamente, si hay limitaciones en los recursos disponibles, se puede reducir la potencia estadística, es decir, aumentar el riesgo de fracaso del ensayo. En definitiva, la empresa deberá optar por un diseño estadístico que optimice el binomio riesgo-coste.

Abandonos e incumplimiento del tratamiento

El abandono es un fenómeno que se da en todos los ensayos clínicos pero es especialmente problemático en los ensayos de larga duración, por ejemplo, cuando se quiere observar un evento clínico de probabilidad baja. Cuánto menor sea la duración del seguimiento del ensayo, menor será, a igualdad de condiciones, el número de pacientes que lo abandonan. El incumplimiento del tratamiento es un fenómeno que afecta a los resultados finales de un ensayo clínico y puede ser de dos tipos: abandonos (cuando los pacientes no cumplen el tratamiento nuevo) o cambio de tratamiento (cuando los pacientes que no han cumplido el tratamiento entran en el tratamiento control o placebo, es decir, cambian de grupo de tratamiento). Otra forma de abandonos puede surgir como consecuencia de que en la selección de los pacientes participantes en un ensayo clínico, es decir, durante el proceso de cribaje o selección (*screening*), algunos pacientes sean incluidos o excluidos del ensayo por error. En definitiva, los abandonos influyen directamente en la duración del ensayo y, por consiguiente, suponen un coste adicional imprevisto. Los abandonos también afectan a la validez del ensayo ya que, si guardan relación con los efectos de los tratamientos en comparación, su omisión provocará la obtención de resultados sesgados.

Duración

La duración del ensayo clínico es una variable clave en la optimización de su diseño cuando la comercialización del fármaco depende de la realización y aceptación del mismo por las autoridades reguladoras. El tiempo de reclutamiento y el tiempo de seguimiento son dos elementos clave de la duración total del ensayo que se consideran en los modelos desarrollados en este trabajo.

Otros elementos que no se consideran son el tiempo de preparación y diseño y el tiempo de análisis de los resultados. Cada día que se retrasa la terminación del ensayo es, en principio, un día más de retraso en el lanzamiento del producto y, por consiguiente, un día más que la empresa comercializadora deja de ingresar ventas potenciales. Además, en el contexto de alta innovación en el que se mueve la industria farmacéutica, un retraso en la comercialización implica la posibilidad de que se lancen al mercado productos sustitutivos, que obtengan una posición en el mercado que hará más difícil la introducción de productos posteriores.

Si se trata de ensayos de productos protegidos por una patente, el retraso en la comercialización supone una reducción del tiempo de protección efectiva de la patente y, por lo tanto, del periodo en que el producto podrá tener un precio de monopolio. Una vez expirada la patente, es previsible que aparezcan en el

mercado competidores genéricos que fueren a reducir sensiblemente el precio al innovador.

En definitiva, la duración del ensayo tiene un impacto económico obvio, cuya cuantía dependerá de las condiciones concretas de cada producto y mercado, aunque aparentemente la pérdida de ingresos debería aumentar a medida que se alargara el ensayo.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra, es decir, el número de sujetos necesarios para probar las hipótesis es un elemento básico a tener en cuenta cuando se diseña un ensayo clínico. Al hacer el diseño del estudio experimental se debe determinar un tamaño de la muestra que permita alcanzar resultados de un nivel aceptable de significación estadística. La determinación de este tamaño depende de diversos parámetros que ya se han mencionado anteriormente (diferencia entre los tratamientos, error tipo I, error tipo II y la variabilidad del parámetro en cuestión entre los individuos). Para calcular dicho tamaño, existen fórmulas matemáticas que permiten realizar aproximaciones al número requerido. Hemos revisado exhaustivamente los métodos de cálculo del tamaño de la muestra en diferentes diseños de experimentos de ensayos clínicos. Aquí se presentarán algunas de dichas fórmulas. Normalmente, se calcula el tamaño de la muestra basándose en el *t-test* o en la comparación de proporciones de las variables de evaluación (nivel del colesterol, presión arterial, mortalidad, incidencia de enfermedades o de efectos adversos, etc.). En el caso de la comparación de proporciones, el tamaño de la muestra se puede calcular mediante la fórmula (1.1) que propone Pocock SJ. (1983).

$$n = \frac{p_1(1 - p_1) + p_2(1 - p_2)}{(p_1 - p_2)^2} f(\alpha, \beta) \quad (1.1)$$

Donde:

p_1 : es la probabilidad de supervivencia por el tratamiento experimental.

p_2 : es la probabilidad de supervivencia por el tratamiento control.

$f(\alpha, \beta)$: es una función del error tipo I y el error tipo II.

Parmer y Machin (1995) emplean la fórmula siguiente (1.2) suponiendo que la supervivencia es exponencial:

$$n = \frac{2 \cdot (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}) \cdot (1 + \Delta)}{(1 - \Delta)^2 \cdot (2 - (\pi_T + \pi_C))} \quad (1.2)$$

Donde:

$Z_{1-\alpha/2}$ y $Z_{1-\beta}$: son los valores de α y β de la distribución normal.

Δ : es el tamaño del efecto.

π_T y π_C : es la supervivencia del tratamiento experimental y la del control, respectivamente.

Si suponemos que hay abandonos durante el ensayo, el tamaño de la muestra se ajusta con la fórmula siguiente, donde la x es la proporción de abandonos del ensayo:

$$n_{ajustada} = \frac{n}{1 - x} \quad (1.3)$$

En una publicación reciente sobre la determinación del tamaño de la muestra, Wood y Lambert (1999) manifiestan que un cálculo simple del tamaño de la muestra no puede dar un resultado preciso, aunque reconocen que tampoco tiene mucho sentido formular un cálculo cada vez más sofisticado sin obtener ningún beneficio.

Estos autores hacen referencia a las ventajas de utilizar el método del intervalo de confianza de la diferencia entre los dos tratamientos respecto de los métodos estadísticos estándar para determinar el tamaño de la muestra. Por ejemplo, el intervalo de confianza estima la magnitud del efecto, mientras que el *test* estadístico solamente informa de si los resultados son dicotómicos, pero no hay una solución intermedia. Tal como proponen estos autores, el tamaño de la muestra se puede determinar utilizando la fórmula (1.4 y 1.5).

$$w = 1,96 \cdot s \sqrt{\frac{2}{n}} \quad (1.4)$$

$$n = 8 \cdot \left(\frac{s}{w}\right)^2 \quad (1.5)$$

Donde:

w : es la mitad de la magnitud del intervalo del confianza.

S = es la desviación estándar.

La simulación puede ser una alternativa para la estimación del tamaño de la muestra y la potencia de un ensayo clínico, cuando los métodos analíticos son inservibles en situaciones en que la diferencia entre dos tratamientos no es proporcional (Graham et al., 1989; Gross et al., 1987; Lachin, 1986; Parmar y Machin, 1995).

Lakatos (1988) implementó un modelo de Markov en que comparó el tratamiento experimental y el de control (placebo) durante dos años. Cada paciente entraba en el estado inicial (AI) del modelo y será asignado a uno de los grupos de tratamiento. En un periodo de tiempo dado, por ejemplo, un año, el paciente tenía la probabilidad de sufrir un evento (PI), la probabilidad de moverse al otro grupo de tratamiento (PC) y la probabilidad de abandonar el ensayo (PA). A medida que el ensayo iba progresando, y según la variabilidad de las circunstancias, dichas probabilidades podían alterarse. Este autor suponía que, en función de dichas probabilidades, el paciente pasaba a otro estado de salud, que podía ser el estado donde el paciente no podía continuar con el tratamiento y entonces se movía al estado del grupo de control. A partir de los resultados de la simulación, Lakatos calculó el tamaño de la muestra requerido para el ensayo clínico utilizando la fórmula (1.6).

$$n = \frac{2d}{P_E + P_C} \quad (1.6)$$

Donde:

n : es el tamaño de la muestra.

P_E : es la probabilidad de tener el evento clínico de interés en el grupo experimental.

P_C : es la probabilidad de tener el evento clínico de interés en el grupo control.

d : es el número total de eventos clínicos en los dos tratamientos. Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$d = \frac{[Z_{\alpha/2}(\sum w_i^2 \rho_i \eta_i)^{1/2} + Z_{\beta}(w_i^2 \rho_i \eta_i)^{1/2}]^2}{\sum (w_i^2 \rho_i \eta_i)^2} \quad (1.7)$$

Donde:

w_i^2 : es la razón de Tarone-Ware.

ρ_i : es el cociente de los muertos en un periodo de tiempo por los muertos totales al final del ensayo.

$\eta_i = \phi_i / (1 + \phi_i)^2$, donde, ϕ_i : es la proporción de los pacientes de los dos grupos de tratamiento que están en riesgo de morir.

$\gamma_i = \phi_i \theta_i / (1 + \phi_i \theta_i)$, donde, $\theta_i = P_{1ik} / P_{2ik}$ donde, P_{jik} : es el riesgo de morir en un periodo de tiempo antes del periodo k en el intervalo i del grupo del tratamiento j .

Gail (1994) utilizó el método estadístico de *logrank* para estimar el tamaño de la muestra necesario para un ensayo clínico que estudiaba el tiempo hasta el evento como primera variable final de respuesta. El propio autor explica que este método es flexible cuando no se tienen en cuenta muchos factores y opina que el método de Monte Carlo es el más apropiado para la construcción de modelos complejos que incluyen múltiples factores, ya que permite realizar experimentos hipotéticos para determinar el efecto simultáneo de todos estos factores sobre la potencia y el tamaño de la muestra.

Número de centros

La aceleración del reclutamiento de los pacientes para disminuir el tiempo de reclutamiento puede requerir aumentar el número de centros participantes en el ensayo. Cuanto mayor es el número de centros, más rápido es el reclutamiento de pacientes y, por consiguiente, más corta es la duración total del ensayo clínico.

Si por razones epidemiológicas un centro fuera suficiente para la recogida de datos, se escogería aquél que pudiera proporcionar pacientes suficientes en un tiempo razonable. Disponer de un solo centro puede ser preferible a efectos de ahorro de tiempo en formación, recogida de datos, etc. En algunos casos, para tener una muestra más representativa y variada de pacientes puede ser una condición previa o interesante tener una muestra no homogénea y, por ejemplo, tener acceso a datos de distintos países, de población con un perfil demográfico y epidemiológico diferente, o procedente de zonas geográficas distintas dentro de un mismo país, ya que podrían ser factores relevantes para el análisis de los resultados y, por lo tanto, deberán ser tenidos en cuenta en el momento del diseño del ensayo clínico.

Los costes directos del ensayo clínico

La naturaleza de la enfermedad, la eficacia y los efectos adversos pueden afectar a los costes totales del ensayo clínico (U.S. Department of Health and Human Services, 2001).

Los costes directos totales, es decir, el valor de todos los recursos que requiere la realización del ensayo clínico, incluyen los costes fijos (tales como los costes del diseño y del análisis o los costes de la publicidad para atraer voluntarios) y los costes variables, que dependen del diseño del ensayo (como los costes por centro, los costes por paciente reclutado, los costes por tiempo de seguimiento, etc.). Cada centro que se añade al ensayo clínico supondrá normalmente un coste adicional, pues será necesario que los coordinadores del ensayo se desplacen al centro y lleven a cabo actividades de formación y coordinación, independientemente del número de investigadores del centro o de pacientes que se vaya a reclutar. Por otra parte, cada paciente nuevo que se incorpora al ensayo genera un coste adicional desde el momento del reclutamiento: visitas y pruebas para la evaluación y la selección, la obtención del consentimiento, etc. Finalmente, el coste variará también en función de la duración del ensayo, suponiendo que se realicen visitas de seguimiento periódicas.

La modelación de los costes del ensayo clínico puede variar según la perspectiva del análisis. El párrafo anterior consideraba la contabilización de los costes desde una perspectiva económica de imputación de los costes de los recursos utilizados en el ensayo. El promotor del ensayo puede tener una perspectiva diferente. Por ejemplo, si paga al centro una cantidad fija por paciente que termina el ensayo, no necesita calcular el coste de los recursos efectivamente utilizados en el ensayo, ya que el coste que soporta es simplemente el producto del número de pacientes por el pago acordado por paciente.

1.4 Los costes de un nuevo medicamento

Para lograr una droga eficaz y sin excesivos efectos adversos es necesario probar normalmente miles de compuestos químicos. A menudo estas moléculas muestran una actividad prometedora *in vitro* (en el tubo de ensayo), pero la gran mayoría van cayendo en la estricta criba que suponen los ensayos clínicos en sus distintas fases. Según estimaciones de algunos analistas del sector farmacéutico norteamericano, sólo cinco de cada cinco mil compuestos que comienzan la investigación en el laboratorio acaban probándose en humanos y, de esos cinco, sólo uno será lo suficientemente eficaz y seguro como para llegar a la clínica médica (Dal-Ré, 1997).

El coste de poner un producto farmacéutico en el mercado es muy variable. Sin embargo, el coste estimado que la empresa investigadora debe incluir también el coste de I+D de los medicamentos que no llegan al mercado. La probabilidad de obtener la aprobación de las autoridades sanitarias varía según la fase de desarrollo clínico que supera el fármaco y el grupo terapéutico al que pertenece. Un estudio mostró que en los Estados Unidos, las NEQ que inician los ensayos clínicos en las fases I, II y III, lograran la aprobación de comercialización en un 23%, 31% y 64%, respectivamente. Sólo un

30% de los productos comercializados obtienen ventas suficientes como para compensar el gasto en el desarrollo (Dal-Ré, 1997; Zivin, 2000).

En los Estados Unidos se han hecho diversas aproximaciones para estimar los costes medios de la I+D necesaria para lanzar un nuevo producto al mercado. Según dichas estimaciones, en los últimos años se ha disparado el coste de los nuevos fármacos, pasando de unos 50 millones de dólares en el año 1979 a alrededor de los 300 millones de dólares en el 1993. El 75 % del gasto total en I+D se dedica a nuevas entidades químicas y el resto a innovaciones de compuestos ya comercializados. El 25% de los proyectos son de alto riesgo, ya que tienen menos del 50% de posibilidades de alcanzar el mercado. Según Zivin (2000) sólo el 20% de los productos registrados como *New Drug Application* (NDA) llegan a ser aprobados. Nestorov et al. (2001) afirman, según resultados obtenidos por la Food and Drug Administration (FDA), que entre 1994 y 1995 el número de ensayos clínicos para la NDA fueron de 68, de los cuales sólo 27 demostraron eficacia.

Según un reciente estudio del *Tufts Center for the Study of Drug Development*, el coste total de desarrollar un nueva especialidad farmacéutica, incluyendo los estudios realizados después de obtener la aprobación de la agencia reguladora, es de 897 millones de dólares. Según este estudio, el ensayo clínico es cada vez más costoso debido a la necesidad de reclutar más pacientes, especialmente, en el caso de las enfermedades degenerativas y crónicas.

En la pagina web de este centro se puede obtener más información sobre el gasto en el desarrollo de productos farmacéuticos.¹ Este estudio ha generado una cierta polémica por el hecho de que se basa en datos confidenciales facilitados a los autores del estudio por una serie de empresas farmacéuticas no identificadas. Se ha criticado al estudio el posible sesgo de una sobreestimación interesada de los costes, con el fin de justificar precios elevados para los nuevos medicamentos. En cualquier caso, independientemente de la validez y precisión de las cifras que se hacen públicas, es indiscutible que la investigación de nuevos medicamentos tiene un coste elevado que, en último término, la sociedad tiene que pagar, bien en forma de subvenciones públicas a la investigación, bien en forma de precios más elevados de los medicamentos.

El incremento del coste de desarrollo de nuevos medicamentos preocupa tanto a los consumidores y gobiernos, como a la industria privada. En la página web de la Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI) puede encontrarse el *Pharmaceutical Industry Competitiveness Task Force Clinical Research*, una versión actualizada del *Clinical Research Section (Section VI) del Task Force Final Report* (2001). Este informe sienta las bases de la colaboración entre la industria farmacéutica y el Departamento de Sanidad del Reino Unido y su objetivo principal es revisar las oportunidades y los costes asociados a la investigación clínica.

¹ <http://csdd.tufts.edu>

El grupo de trabajo identificó los siguientes elementos como los parámetros básicos para el futuro trabajo del grupo: el tiempo necesario para el inicio del ensayo clínico (se refiere al tiempo que transcurre desde la finalización de los protocolos hasta el inicio del proceso de investigación), la calidad (la eficiencia en el reclutamiento de participantes, la capacidad de llevar a cabo la investigación de forma apropiada y ética) y el coste asociado.²

1.5 Optimización del diseño de los ensayos clínicos

La optimización es un método científico de la investigación operativa que proporciona elementos de ayuda para tomar decisiones sobre los problemas de las organizaciones. Tradicionalmente, se refiere a problemas relacionados con la optimización del coste de un proceso determinado pero en los últimos años se ha ido extendiendo a otros fines más generales.

La potencia estadística de un ensayo clínico depende, entre otros factores, de la significación estadística que se espere obtener con los resultados. Cuanto mayor es el nivel de significación estadística de un resultado, mayor es la validez y la credibilidad de los resultados obtenidos. Para aumentar el valor esperado de la significación estadística es preciso aumentar la potencia estadística del diseño lo que implica, en general, un mayor coste.

Si se quiere reducir la duración de ensayo se puede aumentar el número de centros, lo que supone también un aumento de los costes y la necesidad de determinar la combinación óptima. Pero la determinación de la duración del ensayo clínico depende, en primer lugar, del tiempo en que se producen los efectos relevantes. Por ejemplo, es necesario alargar al máximo la duración del estudio cuando se quieren determinar los efectos de un tratamiento de larga duración (enfermedades crónicas) o determinar efectos de un tratamiento de corta duración (enfermedades agudas) que se pueden producir a largo plazo. Por otra parte, cuanto mayor sea la duración, mayor será el coste del ensayo y más problemas de seguimiento habrá a causa de la confusión con otras variables (abandonos, cambios en la incidencia, etc.). Para verificar efectos secundarios raros es necesario conseguir un determinado volumen de personas-año de seguimiento, lo que requiere una determinada combinación de número de pacientes y tiempo de seguimiento. Realizar un ensayo corto y positivo permite disponer de más tiempo en la protección de la patente. En cambio, cuanto mayor sea la duración, mayor será el coste del ensayo, más problemas de seguimiento habrá a causa de la confusión con otras variables (abandonos, cambios en la incidencia, etc.) y menor será la protección de la patente. Es muy importante considerar el coste de reclutamiento de pacientes en los centros para realizar los ensayos clínicos, ya que existen muchas estrategias para optimizar la recogida de los datos que minimizan la duración del ensayo. Una de ellas es

² <http://www.abpi.org.uk/publications/pdfs/pictfclinalresearch.pdf>

augmentar el número de centros participantes, aunque esta estrategia supondría un incremento del coste debido al aumento de los investigadores implicados y al aumento en la varianza de la variable de respuesta.

En la determinación de la duración del ensayo es importante conocer hasta qué punto un mayor tamaño de la muestra puede sustituir un mayor periodo de seguimiento. Desgraciadamente, los métodos estadísticos clásicos no permiten estimar hasta qué punto una mayor información de un mismo paciente (necesariamente relacionada con la ya obtenida) puede ser sustituida por información independiente de otros pacientes. Según Gail (1994), prolongar el tiempo de seguimiento no solamente reduce el tamaño de la muestra necesaria para un ensayo clínico, sino que aporta también información muy relevante sobre el efecto del tratamiento a largo plazo, que en algunos casos tiene mucha significación clínica, pero quizás repercute negativamente sobre el tiempo para conseguir los resultados finales.

Cuando se considera el coste como un parámetro importante en el momento de la planificación de los ensayos clínicos, casi siempre se pretende minimizar el coste directo total Bloch (1986) planteó la de los costes eligiendo entre dos estrategias diferentes:

- 1) incrementar el tamaño de la muestra
- 2) incrementar el número de visitas (v) para cada sujeto del ensayo.

Este autor propone la fórmula (1.8) para calcular el tamaño de la muestra y el número de bloques de respuesta que minimiza el coste (C) del ensayo clínico:

$$C = a_1 + (a_2 + 2a_3n) \cdot v + 2a_4n \quad (1.8)$$

Donde:

- a_1 : es el coste fijo del ensayo clínico.
- a_2 : es el incremento medio del coste de entrenamiento del personal para llevar a cabo el ensayo.
- a_3 : es el coste por bloque individual.
- a_4 : es el coste por paciente.
- v : el número de visitas del ensayo clínico.

Estos costes son iguales para los dos grupos de tratamiento, incluyendo el coste de reclutamiento, el coste de seguimiento y el coste del tratamiento.

Backhouse (1998) estimó el coste neto esperado, utilizando un ejemplo hipotético, para mostrar como las empresas farmacéuticas obtendrían el diseño óptimo que maximizase sus beneficios. El modelo tenia en cuenta el gasto de la investigación y el desarrollo de un nuevo producto farmacéutico, además de la demanda y los ingresos netos después de lanzar ese producto al mercado.

Moussa (1984) empleó métodos analíticos para:

- Estimar el tamaño del ensayo clínico mediante la minimización del coste total del error tipo I, del error tipo II y de la diferencia entre tratamientos.
- Estudiar las características de un ensayo clínico basado en un coste fijo.
- Estimar la tasa óptima de reclutamiento de los pacientes del ensayo que minimizase el tiempo de inclusión.
- Proyectar la duración del reclutamiento y la probabilidad de confirmar las hipótesis.

Igual que en el trabajo de Bloch et al. (1986), Moussa (1984) calculó el coste total de un ensayo clínico para comparar dos tratamientos también de igual tamaño con la fórmula (1.9):

$$C = C_1N_1 + C_2N_2 \quad (1.9)$$

Donde:

- C : es el coste total del ensayo.
- C_1 : es el coste por paciente del primer grupo.
- C_2 : es el coste por paciente del segundo grupo.
- N_1 : es el número de pacientes del primer grupo.
- N_2 : es el número de pacientes del segundo grupo.

Este autor estimó la tasa óptima de la muestra y del tamaño de la muestra que minimiza el coste cuando los dos grupos comparados no son de igual tamaño. Por otra parte, estimó el tamaño de la muestra óptimo a un coste fijo, así como la duración necesaria de reclutamiento de pacientes a una tasa constante y a una tasa variante de un ensayo clínico secuencial.

1.6 Aplicaciones de los modelos de simulación a los ensayos clínicos

Los modelos de simulación son unas técnicas de computación que pueden contribuir a la investigación y al desarrollo de nuevos tratamientos de una determinada enfermedad tanto en el contexto de la optimización (Hale, 2000; Sale, 2001) como para otros propósitos (Palteil et al., 1998). Un modelo es, a grandes rasgos, cualquier representación simplificada de la realidad. Diseñar un modelo implica seleccionar aquellos aspectos de la realidad que son relevantes para el objetivo que se persigue y dejar de lado los aspectos irrelevantes. Los modelos tienen como objetivo la conceptualización y el análisis de los fenómenos reales y la posibilidad de predecir su evolución y el resultado de una intervención sobre los mismos.

Los modelos pueden ser físicos (reales) o abstractos (lógico-conceptuales). Un ejemplo de modelo físico sería un modelo de avión para ensayos aerodinámicos. Un ensayo clínico también es, de hecho, un modelo de este tipo, ya que se pretende que los resultados de un experimento realizado sobre una muestra de pacientes seleccionados con criterios habitualmente muy restrictivos y que son tratados en condiciones experimentales muy distintas de las que se dan en la realidad, sean aplicables y permitan predecir los efectos que tendrá un determinado tratamiento sobre la población tratada en el futuro en la práctica clínica habitual.

Los modelos abstractos pueden ser cualitativos (por ejemplo, la descripción del curso de una enfermedad, el organigrama de una empresa, etc.) o cuantitativos, cuando la realidad se expresa mediante variables y relaciones lógicas y numéricas. A su vez, los modelos cuantitativos pueden ser de tipo algebraico, cuando las relaciones se expresan mediante ecuaciones que tienen, en principio, una solución general única (por ejemplo, las tablas de supervivencia o las fórmulas para calcular el tamaño de la muestra de un ensayo clínico) y modelos de simulación, en los que los resultados tienen que obtenerse por métodos de cálculo individual e iterativo para cada conjunto de parámetros del modelo.

Otra distinción relevante en los modelos cuantitativos es la que diferencia los modelos estáticos de los dinámicos. Los modelos estáticos dan sólo el resultado del estado final de un proceso a partir de las condiciones iniciales, sin considerar lo que ocurre entre ambos puntos y sin que el tiempo juegue un papel clave en el modelo, por ejemplo, un modelo microeconómico de equilibrio del mercado. Por el contrario, en los modelos dinámicos el tiempo juega un papel esencial y explícito en el proceso de cálculo de los resultados.

Podemos clasificar los modelos de ensayos clínicos en dos categorías: deterministas y estocásticos (Barceló, 1996; Guasch et al., 2002). Los modelos deterministas son aquellos que no contienen ningún parámetro aleatorio y, por lo tanto, los resultados finales de la simulación siempre son únicos, por ejemplo, los modelos deterministas de Markov, que se construyen mediante el uso de una hoja de cálculo. Los modelos estocásticos se caracterizan por un parámetro aleatorio que hace que tanto las entradas como las salidas varíen en cada cálculo o réplica.

Los resultados se expresan mediante una distribución donde la media es equivalente o tiende a acercarse al valor puntual medio del modelo determinista alternativo. Si planteamos que el 10% de 100.000 fumadores contraerán cáncer de pulmón a los 40 años, estamos formulando un modelo determinista, cuyo resultado siempre será 10.000 fumadores con cáncer.

Por otro lado, si afirmamos que cada fumador tiene una probabilidad del 10% de contraer el cáncer, estamos formulando un modelo estocástico que requiere una simulación individual para encontrar el resultado agregado, es decir, la distribución de

la probabilidad de contraer cáncer. En definitiva, lo que define si el modelo es determinista o estocástico es el procedimiento empleado para simular el comportamiento y estimar los resultados.

Modelos de simulación relacionados indirectamente con la optimización

En los últimos años se ha hecho manifiesto un creciente interés por aplicar en el campo farmacéutico modelos de simulación (Veyrat-Foyet et al., 2000; Hughes, 2001) que no tienen como objetivo explícito la optimización del diseño tal como planteamos aquí, pero que contienen aspectos interesantes a efectos de nuestro trabajo, por lo que los vamos a revisar brevemente. En muchos casos podrían definirse como optimizaciones parciales.

En 1999 en los Estados Unidos el *Center for Drug Development Science* (CDDS) publicó un documento de buenas prácticas que ayuda a entender la metodología a seguir para el desarrollo de estos modelos (Holford et al., 1999).³ Este documento tiene como objetivo unificar criterios sobre la importancia de la simulación, sus limitaciones, sus principios aplicados al desarrollo de nuevos fármacos y presenta un resumen de la situación actual y futura de la simulación de los ensayos clínicos. Según los expertos de ese centro, los modelos de simulación pueden ser útiles para ayudar a reducir los costes totales del desarrollo de los ensayos clínicos, tanto en los ensayos de éxito como en los de fracaso. Estos autores concluyen que los modelos de simulación pueden reducir el coste total de los ensayos, disminuyendo el número total de ensayos, especialmente aquellos en los que aparecen fallos o que son innecesarios. La FDA de Estados Unidos creó un grupo de trabajo dedicado al campo de la modelación y la simulación. En el año 2000, este grupo presentó un escrito con el fin de intercambiar opiniones y experiencias sobre las prestaciones de esta tecnología en la industria farmacéutica.⁴

Bonate (2000) realizó una revisión del posible uso de los modelos de simulación en el diseño de los ensayos clínicos. Por ejemplo, la cuantificación del número de centros que son necesarios para minimizar el tiempo esperado de inclusión de los pacientes, la integración de todos los parámetros del diseño, tales como la frecuencia de dosis, la progresión de la enfermedad, las variables de respuesta, los cumplimientos, los abandonos, los cambios en el tratamiento, la tasa de reclutamiento, el tiempo de seguimiento, la función de costes, la variabilidad entre pacientes, etc. El objetivo final es considerar todos estos factores con el fin de optimizar alguno.

Algunos autores hacen referencia a la similitud entre la industria farmacéutica y la industria aeroespacial. Estos autores recogen y comentan opiniones de ingenieros que sostienen que el cuerpo humano es demasiado complicado, por lo cual la industria

³ <http://www.georgetown.edu/research/cdds>

⁴ <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/00/transcripts/3657t2.pdf>

farmacéutica cada vez más necesita modelos mejores para su descripción, añadiendo que utilizar los modelos de farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) en el desarrollo de nuevos fármacos aisladamente no tiene mucha validez por el hecho de que estos modelos no incorporan todas las variables relevantes del cuerpo humano y son simplistas (Johnson, 1998). Los datos necesarios sobre la dosis, la absorción, la eliminación, la respuesta y la concentración de plasma en la sangre para alimentar estos modelos se obtendrán de las fases I y II (Gooley et al., 1994; Kimko et al., 2000).

Mölken et al. (1994) realizaron un estudio del coste de los ensayos clínicos en presencia de dos problemas que a menudo ocurren durante su desarrollo, precisamente cuando se trata de estimar la diferencia entre grupos de tratamientos. Dichos problemas son:

- La variabilidad en el consumo de recursos. Esto ocurre, por ejemplo, cuando una pequeña proporción de pacientes es responsable de una proporción elevada del consumo de recursos.
- La presencia de datos perdidos a causa del abandono del ensayo clínico por parte de los pacientes. Los autores utilizaron datos de un ensayo clínico del asma. Tres grupos de pacientes con asma ($n = 91, 92, 93$) fueron randomizados en tres tratamientos diferentes A, B y C, con 15 hospitalizaciones en total. Los costes de hospitalización no fueron distribuidos por igual en los tres grupos de tratamiento. En este ensayo clínico se encontraron dos tipos de abandonos. El primer tipo, que no afecta a los resultados del ensayo, es el abandono a causa de la finalización del ensayo y el segundo, que afecta considerablemente a los resultados, es el abandono prematuro no relacionado con la finalización del ensayo por parte de algunos pacientes. El método pacientes-año es el más apropiado para realizar la estimación de los costes cuando se afronta el problema de los abandonos.

Lakatos (1988) resalta la importancia de determinar la duración óptima del ensayo clínico, pero reconoce que utilizar su modelo para la estimación de la duración deseable es casi imposible por el hecho de que los pacientes se simulan como grupo, no individualmente y que su modelo tampoco permite variar el tiempo de seguimiento.

En 1992, Lakatos y Lan señalaron que el método de Markov de estados discretos es muy útil en situaciones complejas que se pueden encontrar en el diseño de ensayos clínicos, sobre todo para combinar situaciones diferentes que se pueden dar en ellos.

El mismo Lakatos (2002) utiliza los modelos de simulación para relajar restricciones impuestas por la limitación de los procedimientos analíticos, especialmente cuando se calcula el tamaño de la muestra con condiciones. Este autor utiliza los modelos de Markov para emplear *calendar-time-information-time* con el fin de diseñar un ensayo clínico secuencial óptimo, considerando todos los parámetros, tales como abandonos, incumplimientos, efectos no constantes, riesgos competitivos, etc.

Cook (1995) desarrolló un modelo para diseñar un ensayo clínico randomizado y paralelo en el que la respuesta de interés es la recurrencia de un evento. Este método está basado en el modelo de Poisson con una tasa de incidencia constante. Por un lado, ha estimado el tiempo necesario para el reclutamiento de los pacientes del ensayo y, por el otro, ha estimado el tiempo total necesario para todo el ensayo. Estas estimaciones están sujetas a unas restricciones, tales como el número de pacientes requeridos, la tasa de incidencia, la tasa de llegadas y los errores tipo I y tipo II.

Hughes y Walley (2001) recogieron datos de un ensayo clínico reciente de Fase III realizado para determinar los efectos adversos de un tratamiento de la esquizofrenia con quetiapine. Mediante la simulación, calcularon los parámetros del modelo que mejor describen el ensayo, además realizaron un estudio de coste efectividad de un ejemplo hipotético. Gieschke et al. (1997) utilizaron la simulación para seleccionar el régimen de la dosis y el impacto que se produce sobre la eficacia y los efectos adversos cuando se reduce la dosis al 50%. La simulación ha demostrado que la eficacia del tratamiento se mantiene igual con o sin dicha reducción.

Veyrat-Foyet et al., (2000) utilizaron la simulación para determinar la tasa de progresión del cáncer, la supervivencia y la tasa de abandono. En primer lugar, los autores validaron el modelo, comparando los resultados de éste con los del ensayo clínico y, después, evaluaron la eficacia del tratamiento con *α 1-acid glycoprotein* con diferentes dosis de *docetaxel*. Finalmente, se desestimó la realización del ensayo ya que, si bien el ensayo simulado mostró una tendencia hacia una mayor eficacia y supervivencia con una dosis mayor a la estándar, la diferencia fue significativa solamente en un 6% de los ensayos, lo cual indicaba que no se podía mostrar un beneficio demasiado útil y les llevó a la realización de más simulaciones con más diseños (como por ejemplo, el tamaño de la muestra), y finalmente a desestimar el llevar a cabo el ensayo.

Es decir, la simulación fue un factor que se tuvo en cuenta a la hora de tomar la decisión de no llevarlo a cabo el ensayo. Estos autores pusieron de manifiesto la importancia del papel de la simulación en los ensayos clínicos en la mejora de los resultados esperados al final del ensayo.

Nestorov et al. (2001) convirtieron una variable categórica en una binaria con el propósito de encontrar el diseño óptimo para la búsqueda de dosis, teniendo en cuenta el tiempo. Para realizar este análisis emplearon un modelo logístico de regresión.

Aunque tradicionalmente el diseño de experimentos para los ensayos clínicos siempre se ha considerado un problema de optimización bajo condiciones conocidas por el usuario del procedimiento de la optimización, en la práctica esa forma de optimización puede ser inviable, ya que se puede no disponer de información suficiente y fiable sobre el diseño óptimo.

Wu (2002) ha utilizado la simulación de Monte Carlo para estudiar diferentes marcadores (por ejemplo, la carga viral) y diferentes diseños para estimar el efecto óptimo del tratamiento del SIDA. Ha concluido que la carga viral es un marcador eficiente para medir la efectividad del tratamiento siempre que se mida con frecuencia, pero tiene la desventaja de que se trata de un procedimiento muy caro, ya que es necesario un tamaño de la muestra bastante grande.

Modelos de simulación para la optimización

Krall et al. (1998) dan más importancia a la necesidad de utilizar los modelos de simulación en las fases III y IV para minimizar los costes del ensayo, medir la eficacia a largo plazo y estimar el tamaño de la muestra cuando se trata de diseñar un ensayo para contestar más de una pregunta, es decir, cuando el ensayo tiene más de un objetivo.

Case y Morgan (2001) presentaron métodos de análisis de la supervivencia para estimar el tiempo que transcurría hasta un evento en ensayos clínicos de diseño secuencial. Estos métodos permiten determinar la combinación óptima del tiempo de reclutamiento y el tiempo de seguimiento. Con esta combinación se puede minimizar la duración total esperada o el tamaño de la muestra. Los resultados de estos métodos muestran como se reduce el tiempo de seguimiento si se suspende el reclutamiento de pacientes. La limitación de estos métodos es que consideran que la tasa de mortalidad es constante durante el seguimiento.

Müller y Schäfer (1999) manifestaron que, en los experimentos de los ensayos clínicos, cuando se quiere demostrar la existencia de una diferencia en eficacia entre dos grupos de tratamientos, por razones éticas y económicas, se lleva a cabo un diseño secuencial que es el que consideran más apropiado para ahorrar tiempo y dinero.

Thach y Fisher (2002) utilizaron la simulación para estimar un tamaño de la muestra que minimizase el coste del ensayo clínico. Flynn et al. (2002) comentaron que considerar el coste esperado por el tiempo de inclusión es un factor que hay que tener en cuenta al diseñar un ensayo clínico. Por ello, compararon dos estrategias posibles: añadir nuevos centros al ensayo o aumentar el número de pacientes en los centros existentes. Para elegir la mejor estrategia, tuvieron en cuenta la variabilidad del coste de personal y su entrenamiento, el factor relativo entre el coste promedio de un viaje a un centro existente y un viaje a un centro nuevo y el riesgo de perder un centro.

Piantadosi et al. (1987) presentaron un método para encontrar un equilibrio entre el coste y el tiempo bajo las condiciones iniciales del ensayo. Primero implementaron un modelo para la estimación del tamaño de la muestra y, posteriormente, otro para el coste en función de los dos tiempos (el de reclutamiento y el de seguimiento) considerando una tasa de reclutamiento constante. Finalmente, formularon un modelo conjunto para la minimización del coste.

En nuestro país la aplicación de esas técnicas todavía es incipiente, pero en los últimos años el interés por parte de algunos investigadores ha aumentado notablemente, buena muestra de ello es el hecho de que últimamente se han presentado los resultados de sus investigaciones en congresos nacionales e internacionales. Estos autores han explorado cómo se integran los modelos de simulación en el diseño de los ensayos clínicos y cómo pueden ser extendidos a ensayo clínicos posteriores al registro del fármaco. Por ejemplo, Abbas et al. (2000) presentaron unos modelos de estados discretos Markov y Monte Carlo de supervivencia para optimizar el diseño de ensayos clínicos. Dos años más tarde, Abbas et al. (2002) presentaron un trabajo de optimización de un ensayo clínico del SIDA (ver el anexo 2). Posteriormente, Abbas et al. (2003) participaron en el *Third Annual Meeting of ENBIS / ISIS3* con un trabajo sobre la validación retrospectiva de modelos de un ensayo clínico del SIDA. Ese mismo año, Monléon et al. (2003) presentaron también un estudio de ajuste del modelo de un ensayo clínico del SIDA.

Programas informáticos comerciales para el diseño de ensayos clínicos

Existen actualmente en el mercado programas informáticos específicos⁵ para la simulación de ensayos clínicos que son de carácter comercial. Como no son de dominio público, no se han investigado sus características específicas. A continuación, se presenta una breve referencia de algunos de ellos:

- El Computer-Assisted Trial Design (CATD) permite crear escenarios de simulación del tamaño de la muestra, el número de tratamientos, las dosis, las visitas, el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los tratamientos, el número de abandonos, las variables de respuesta, las hipótesis a probar (eficacia, seguridad, etc.), la distribución aleatoria de las variables, etc.
- El RIDO (Right Dose First Time) es un programa multimedia basado en los modelos farmacocinético (PK) y farmacodinámico (PD) para encontrar la dosis óptima y el desarrollo de nuevos fármacos. Este programa muestra el proceso de desarrollo del nuevo fármaco interactivamente. El objetivo de este programa es estrictamente educativo y puede ayudar a ensayar cómo determinar la dosis correcta de un nuevo fármaco de forma razonable y eficiente. Además, permite educar a los científicos farmacéuticos sobre los principios de la farmacología.
- El programa de la Pharsight Corporation, cuyo objetivo principal es optimizar los ensayos clínicos de nuevos fármacos basándose en la reducción de costes y tiempo. Este *software* permite estimar del tamaño de la muestra y la potencia de los ensayos clínicos, llevar a cabo el análisis de “¿qué pasaría si?”, minimizar el riesgo de cometer errores durante el ensayo clínico, analizar la incertidumbre, presentar mejor las premisas del proceso, etc.

⁵ www.Pharsight.com

- Fast Track⁶ es una empresa dedicada al mundo de la tecnología de la información con el objetivo de optimizar los procesos de los ensayos clínicos. Esta empresa ha desarrollado un *software* que está basado en Internet y en el *Intelligent Clinical Protocol*. Los métodos de la optimización están basados en los modelos de simulación que permiten simular el ensayo desde su diseño inicial hasta el registro del producto farmacéutico. También utiliza un sistema de base de datos *DataEdge* que proporciona datos de ensayos clínicos, tanto de costes como clínicos. El objetivo final de la empresa es la reducción del coste y del tiempo de desarrollo de productos farmacéuticos.

1.7 Modelos de simulación de enfermedades

Tal como se ha dicho en la sección 1.6, un modelo de simulación de un ensayo clínico tiene varios componentes o sub-modelos. Los más esenciales son el de reclutamiento y el de seguimiento. Este último es el que representa la evolución de la enfermedad en cuestión bajo las opciones o tratamientos considerados, por ejemplo, tratamiento A, tratamiento B, placebo o grupo intervención. Este componente es, en sí mismo, un modelo de evolución de la enfermedad, de los que existe una amplia literatura en epidemiología y en evaluación económica. Cuando se ha de construir un modelo de simulación de un ensayo clínico es lógico y deseable revisar y aprovechar en la medida de lo posible los modelos ya existentes sobre la enfermedad implicada en el ensayo clínico.

El objetivo de esta sección es llevar a cabo una revisión del estado del arte sobre los modelos de enfermedad, con especial atención a los modelos de la infección por el HIV / SIDA. A partir de la revisión construiremos un modelo más general que incluye características de los modelos diferentes revisados sobre la infección por el VIH.

1.7.1 Modelos

Los modelos cuantitativos de la enfermedad pueden ser utilizados con diversos objetivos, que se podrían agrupar en dos grandes categorías:

- El análisis y el contraste empírico de hipótesis y teorías: este tipo de objetivos es característico de la investigación básica que desarrollan epidemiólogos y bioestadísticos.
- La realización de proyecciones y previsiones: este tipo de objetivos responde más bien a las necesidades de la investigación aplicada en servicios sanitarios y de los planificadores sanitarios, de los que se espera que sean capaces de

⁶ <http://www.fast-track.com/>

determinar el volumen futuro de recursos físicos, humanos y financieros necesarios para alcanzar los objetivos de la política sanitaria.

Monton y Stallart (1988) señalaron lo que, a su parecer, diferencia los objetivos específicos de epidemiólogos y bioestadísticos de los planificadores e investigadores de servicios sanitarios en la utilización de los modelos de riesgo de las enfermedades crónicas. Así, aunque todos ellos estarían interesados en determinar la asociación entre dichos riesgos y los factores etiológicos y en el análisis de estrategias para intervenir en el proceso de la enfermedad y controlar el riesgo, no compartirían las mismas prioridades.

La preocupación principal de los primeros consistiría en demostrar que un determinado factor tiene un efecto estadísticamente comprobable respecto a la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad dada, aunque no están especialmente interesados en determinar de forma paramétrica del modelo, es decir, en especificar la forma matemática de la función de riesgo subyacente. En este sentido, los epidemiólogos suelen contentarse con la determinación del riesgo relativo entre dos condiciones de expresión. El planificador, por su parte, está más interesado en determinar valores absolutos.

Las proyecciones relevantes para la planificación sanitaria suelen referirse a tres tipos de variables (WHO, 1986):

- Proyecciones de mortalidad, morbilidad e incapacidad.
- Proyecciones de recursos sanitarios.
- Proyecciones de utilización de servicios sanitarios.

Existe una distinción sutil, pero esencial, entre proyección y predicción que es conveniente tener presente cuando se considera la utilidad y función de los modelos. Una proyección es simplemente una extrapolación de las consecuencias numéricas futuras de un conjunto dado de supuestos y estimaciones de un modelo, mientras que una predicción representa una estimación del valor futuro real que se espera tomará una determinada variable. Las proyecciones sólo son incorrectas en la medida en que el modelo subyacente tenga fallos lógicos en el algoritmo matemático o de cálculo, mientras que una predicción es incorrecta siempre que el valor predicho no coincide con el real, si se trata de una predicción puntual, o no cae dentro del intervalo correspondiente cuando la predicción adopta esta forma.

Los modelos epidemiológicos están asociados a los modelos matemáticos para explicar la dinámica de las enfermedades infecciosas. Según Anderson (1982), la primera aportación teórica importante se debe a Hamer, que en el año 1906 afirmó que la evolución de una epidemia depende de la tasa de contacto entre individuos susceptibles e infectados, el denominado principio de masa acción, que ocupa todavía un papel central en la mayor parte de las teorías dinámicas de la enfermedad.

El modelo de Hamer fue desarrollado posteriormente por Ross, quien introdujo en el mismo la consideración del tiempo como una variable continua. Otras consideraciones cruciales fueron las de Soper, que dedujo los mecanismos que explican la periodicidad de los brotes epidémicos y las de Kermack y McKendrick, que establecieron el teorema del umbral. Los desarrollos más recientes se han centrado en los aspectos probabilísticos de la evolución de las epidemias (Anderson 1982).

Los modelos matemáticos para el estudio de la transmisión y control de las enfermedades infecciosas se basan en la división de la población en varios grupos que representan estados de salud, por ejemplo “susceptibles”, “infectados”, “infecciosos”, “inmunizados”, y en la determinación de los parámetros que definen las tasas o probabilidades que transición de un estado a otro. A partir de lo anterior se especifican un conjunto de ecuaciones que permitan determinar el número de individuos que se encontrarán en cada uno de los estados definidos en cada periodo de tiempo.

La estructura matemática es indudablemente una de las características que diferencian los modelos. En el caso de modelos con objetivos predictivos se suelen diferenciar entre: modelos estadísticos empíricos puros (basados en el simple ajuste de funciones a series temporales y posterior extrapolación) y modelos matemáticos mecanísticos, que intentan basarse en el conocimiento epidemiológico existente sobre la enfermedad. También suele diferenciarse entre modelos estadísticos y modelos de simulación y entre modelos deterministas y modelos estocásticos (Rovira, 1990). Sin embargo, no siempre resulta fácil utilizar estos aspectos como criterios de clasificación, porque la mayoría de los modelos suelen ser continuación de modelos básicos más simples y forman un continuo imposible de distribuir en comportamientos estancos.

Las distintas modalidades de tablas de supervivencia constituyen, por ejemplo, uno de los tipos de modelos básicos a los que se hace referencia en el apartado anterior. En el caso de las enfermedades infecciosas, el núcleo del modelo suele ser un sistema de ecuaciones diferenciales que permite representar adecuadamente el mecanismo dinámico característico del proceso de difusión de dicho tipo de enfermedades, mientras que en las enfermedades no transmisibles las ecuaciones logísticas multivariantes, que relacionan los factores de riesgo con la probabilidad de incidencia de la enfermedad, suelen jugar un papel central. Un enfoque de popularidad creciente lo constituyen los denominados modelos de estados de salud en los que está distribuida la población del modelo. Estos modelos están caracterizados por un conjunto de parámetros que determinan el valor de determinadas variables de los individuos: edad, sexo, estado de salud, así como las probabilidades de transición entre estados de salud, relacionados básicamente con las tasas de incidencia y de mortalidad y, en general, con la historia natural de la enfermedad (WHO-EURO, 1989a).

El desarrollo clínico derivado del análisis de decisiones clínicas y, más concretamente, de los modelos de Markov, ofrecen un marco relativamente simple y flexible para la

modelación de enfermedades crónicas o que tienen efectos recurrentes a largo plazo, así como de los correspondientes comportamientos de los pacientes y de los proveedores sanitarios, que son elementos que determinan la evolución del estado de salud de los individuos, la utilización de recursos sanitarios y otros efectos económicos y sociales.

Estos modelos se denominan cadenas de Markov cuando las probabilidades de transición sólo dependen del estado anterior y permanecen constantes a lo largo del tiempo. Bajo estos supuestos es posible calcular el estado final mediante el método de álgebra matricial. Este es un supuesto muy restrictivo en el caso de los modelos de enfermedad. Por ejemplo, es evidente que la probabilidad de fallecer varía con la edad del individuo y que la probabilidad de tener una enfermedad puede estar influida por acontecimientos muy anteriores: un individuo puede ser inmune durante cierto tiempo o por el resto de su vida a una enfermedad infecciosa que sufrió en el pasado. Por otra parte, un individuo que tuvo un infarto en el pasado tiene más probabilidades de tener un segundo infarto que un individuo de la misma edad y características que no lo sufrió. Por esto, los modelos de la enfermedad se suelen representar mediante procesos de Markov en los que las probabilidades de transición entre estados, además del último estado, pueden depender de otros factores (Beck y Pauker, 1983). Por otra parte, se pueden representar procesos de enfermedad por medio de estados de salud discretos sin las características de los modelos de Markov, se trata de los modelos epidemiológicos clásicos de enfermedades transmisibles con cohortes que se distribuyen entre los estados “susceptible”, “enfermo” e “inmune” (Glick, 1994).

Los análisis de coste-efectividad en salud que utilizan modelos de Markov se basan en la simulación del curso de la enfermedad según dos o más escenarios alternativos que corresponden a distintas opciones de tratamiento o programas de salud para una misma cohorte.

Dichos estudios consideran como variables de resultado los efectos sobre la salud y sobre los recursos. Normalmente, intentan representar situaciones de práctica real y por ello utilizan datos procedentes de ensayos clínicos para determinar la eficacia relativa de las opciones, pero también información de otras fuentes distintas, tales como estudios de seguimiento a largo plazo, datos de costes de los servicios, etc para garantizar la validez externa.

En teoría, es posible hacer experimentos para determinar de forma empírica la relación coste-efectividad. Dichos experimentos se consideran una opción más válida que el uso de los modelos para estimar los efectos sobre la efectividad y los recursos, aunque resultan muy caros y su validez externa, es decir en qué medida representan lo que sucederá en la realidad, puede ser problemática, pues en la medida en que se intenta que el experimento represente condiciones de práctica real, la validez interna disminuye. En cualquier caso, al igual que en los ensayos clínicos, los llamados ensayos fármaco-económicos están también sujetos a problemas de validez externa.

1.7.1.1 Progresión según estados de salud continua - salud discreta

En el marco de modelos de enfermedades, se puede considerar el estado de salud bien como una variable continua bien como una variable discreta.

Los modelos dinámicos se pueden subdividir en modelos de estados de salud discretos y continuos. En los primeros las variables que definen el estado de salud son continuas (por ejemplo, el nivel de colesterol, la tensión arterial o el nivel de CD4 en los pacientes infectados por el VIH) y pueden tomar a lo largo del tiempo cualquier valor dentro de un determinado intervalo. Los modelos de estados de salud discretos intentan representar la evolución del curso de la enfermedad mediante un número finito de estados (por ejemplo, libre de infección por el VIH, VIH asintomático, VIH sintomático, SIDA). En la representación del curso de la enfermedad por un modelo de estados discretos se supone que el estado de salud de un individuo tiene que poder ser asignado a uno y sólo uno de los estados, ya que el curso de la enfermedad se representa, como una sucesión de dichos estados.

Los aspectos teóricos de un modelo de estados continuos son muy parecidos a los de los modelos de estados discretos. Se trata de modelos de estados discretos donde la variable de estudio es una variable continua.

Al-Kalidi y Schnell (1997) plantearon que $\{X(t), t > 0\}$ es un proceso del modelo donde sus valores cambian pasando por un número finito de estados E . Toda la información necesaria para describir el comportamiento de este proceso se resume en dos parámetros: la función de probabilidad p , que proporciona la probabilidad de empezar en cada estado, y la función de la transición $P_{ij}(t)$, que determina el movimiento entre los estados del modelo.

El tiempo transcurrido entre dos estados del modelo es una variable continua, que decrece o aumenta exponencialmente. Otro aspecto importante que al interpretar los resultados es que algunos modelos de estados discretos presuponen que el intervalo de tiempo transcurrido entre un evento y otro para todas las entidades (individuos), atributos y variables es igual para todos estos individuos y, además, es un valor entero.

Por ejemplo, si estamos evaluando la mortalidad anual de una cohorte de pacientes y nuestro interés es estimar los años de vida perdidos a causa de dicha mortalidad, el modelo no contemplaría el momento preciso de muerte de un paciente, sino que solamente consideraría como si muriera al principio o al final del intervalo de tiempo.

Esta limitación se puede resolver utilizando los mismos modelos pero dejando que la variable tiempo siga una distribución determinada, como la uniforme $U[x, y]$. Con este cambio se calcula el tiempo individual de cada intervalo de tiempo entre un evento y otro.

1.7.1.2 Progresión según el tiempo de seguimiento

Alternativamente, es posible representar la evolución de una enfermedad a nivel individual mediante una sucesión de periodos de tiempo de duración constante en los que una variable de salud dada (por ejemplo, el nivel de colesterol) toma valores que dependen del valor inicial y del tiempo transcurrido, del valor de la variable en el periodo anterior o de una de las anteriores opciones y de otros factores (edad, sexo, condición de fumador, etc.). En algunos casos, el modelo puede incorporar variables de resultado de tipo discreto, tales como “sano” y “enfermo” o “vivo” y “fallecido”. Puede ser difícil determinar si algunos de dichos modelos deben considerarse o no markovianos. Posiblemente, el elemento clave para determinarlo es que la dinámica del modelo se basa o no en probabilidades de transición de un estado a otro.

1.7.2 Clasificación de los modelos

En este apartado se clasifican los modelos de simulación según dos criterios. El primer criterio es el tamaño del modelo, que principalmente se refiere al número de estados incluidos en el mismo. La complejidad aumenta a medida que se van incorporando nuevos estados. Las limitaciones de los métodos analíticos impiden la resolución de modelos complejos. El segundo criterio hace referencia al tipo de estados, y depende de que, además de haber transición hacia un estado distinto, pueda haber transición hacia el estado de partida. Más adelante, vamos a definir a grandes rasgos estos conceptos por separado. El tercer criterio consiste en las variantes de las probabilidades de transición que pueden ser: a) las mismas para todas las entidades del modelo, b) dependientes de las características de cada individuo, c) dependientes solamente del tiempo transcurrido entre un evento y otro, y d) provenir de un rango de valores, como el intervalo de confianza.

1.7.2.1 Según el número de estados

La estructura más simple del modelo de un ensayo clínico estará formada por dos estados. Con propósito ilustrativo, en la figura 1.2 se presenta el esquema de un modelo simplificado de supervivencia con los estados *vivo* y *muerto* de un ensayo clínico donde el objetivo es reducir la mortalidad que puede ocasionar una enfermedad como el cáncer. En cada periodo de tiempo (por ejemplo, un año), el individuo puede estar en el estado vivo o en el estado muerto. Este modelo puede servir para calcular los años de vida en que los individuos permanecen vivos, predecir los años de vida ganados gracias al tratamiento contra el cáncer, estudiar la esperanza de vida, etc. Este modelo fue el primero que construimos para optimizar un ensayo clínico de supervivencia.⁷

⁷ La descripción detallada de este modelo se muestra al final de esta tesis en el anexo 1.

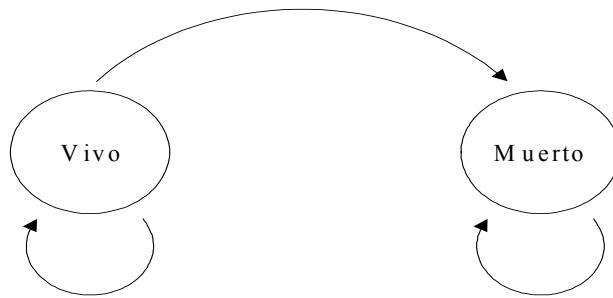


Fig. 1.2 Esquema de un modelo de dos estados

Otro modelo de dos estados es el modelo de Poisson. Se trata de modelar un ensayo clínico de dos posibles respuestas: enfermo y curado. En este caso se evalúa solamente un enfermo con una probabilidad de curarse p . Estas respuestas a menudo vienen representadas por los valores 0 ó 1. El 0 representa un estado enfermo y el 1 representa el estado curado de la enfermedad. Bajo el modelo de Bernoulli, el valor esperado es igual a la probabilidad de curarse y la varianza es igual a la probabilidad de curarse por la probabilidad de permanecer enfermo.

En la figura 1.3 se muestra una representación gráfica del modelo de un paso para la situación anterior, donde p , la probabilidad de curación (curado), es igual a 0,2 y $1-p$, la probabilidad de permanecer enfermo (enfermo) es igual a 0,8.

El presente modelo es simplemente una repetición del modelo anterior. Consideremos el modelo de la figura 1.3, en que x es una variable aleatoria, donde $x =$ enfermo o $y =$ curado. Supongamos que utilizamos este modelo para diseñar un ensayo clínico con n pacientes, donde la probabilidad de curación p es la misma para cada paciente. Este modelo es un modelo binomial.

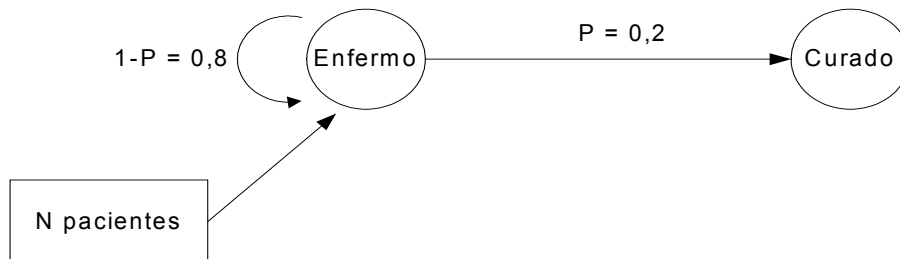


Fig. 1.3 Modelo de Poisson

La función de Poisson es un caso especial de modelo binomial. El modelo binomial del apartado anterior se considera que es un modelo de Poisson cuando la n es muy grande, la probabilidad de curación es muy pequeña y la esperanza y la varianza son iguales.

El modelo de Markov es una repetición del modelo binomial. Tomemos el modelo binomial anterior, se considera que este modelo es un modelo de multiperiodos cuando se evalúa la respuesta más de una vez en los periodos de tiempo $t = t + m$, $t = 0$, $m = 1, 2, 3, \dots$. También podemos considerarlo como una repetición del modelo de Poisson siempre y cuando cumpla las condiciones de p y n , mencionadas anteriormente.

Un modelo de más de dos estados de salud es básicamente igual que el que se muestra en la figura 1.4, la diferencia se encuentra en que este modelo incorpora subestados intermedios entre los estados de salud *vivo-muerto* (Manton y Stallard, 1988). Además del estado recurrente *vivo-vivo*, se incorpora un estado transitorio desde *vivo-enfermo* y tres estados absorbentes que representan tres causas de muerte (muerte debida a otras causas después de sufrir una o más enfermedades, muerte debida de otras causas sin sufrir ninguna enfermedad y muerte debida a una enfermedad específica). Conviene recurrir a este modelo cuando las probabilidades de transición dependan de algunas características intermedias. Puede ser útil cuando interesa considerar el efecto de riesgos en competición, en estudios en que se quiere valorar el resultado de intervenciones sobre una causa de muerte concreta, con el fin de evaluar el número de años de vida ganados por dicha intervención. Un ejemplo de este modelo es el modelo del tabaquismo que evalúa el impacto de dejar de fumar sobre la salud y los recursos (Rovira, 2003).

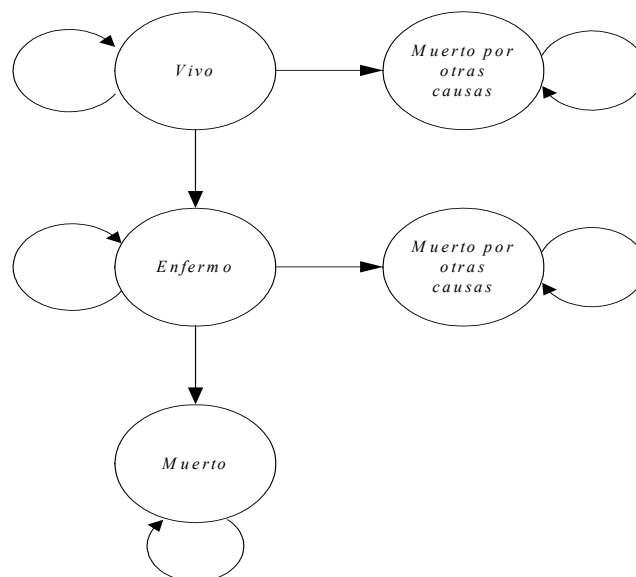


Fig. 1.4 Esquema de modelo de más de dos estados de salud

Este modelo no se ha aplicado a un ensayo clínico pero tiene una forma muy similar, ya que puede ser aplicado para comparar los efectos de dos tratamientos o políticas sociales para dejar de fumar.

1.7.2.2 Tipo de estados

La complejidad del modelo depende de las características que componen el modelo. Wayne (1994) definió tres tipos de estados posibles en un modelo de estas características (en figura 1.5 se encuentra una representación de un modelo de estos tres estados):

- Estados transitorios, a partir de los cuales el individuo siempre pasa a un nuevo estado sin volver a ellos.
- Estados recurrentes, a partir de los cuales el individuo permanece o vuelve al mismo estado. El tipo de modelos más complejos son quizás los modelos reversibles, sean de dos, tres o más estados. La complejidad se encuentra en la interpretación de los resultados que se desprenden de ellos. Además, encontrar datos para su construcción es bastante difícil. Este tipo de modelos se presenta en algunas enfermedades crónicas interrumpidas temporalmente por un periodo de tiempo durante el cual el enfermo puede estar en un estado sano de salud con una curación total de la enfermedad y posteriormente volver a recaer.
- Estados absorbentes, que pueden ser la muerte o cuando se ha alcanzado el horizonte temporal. La simulación de un paciente se termina cuando alcanza un estado absorbente del modelo.

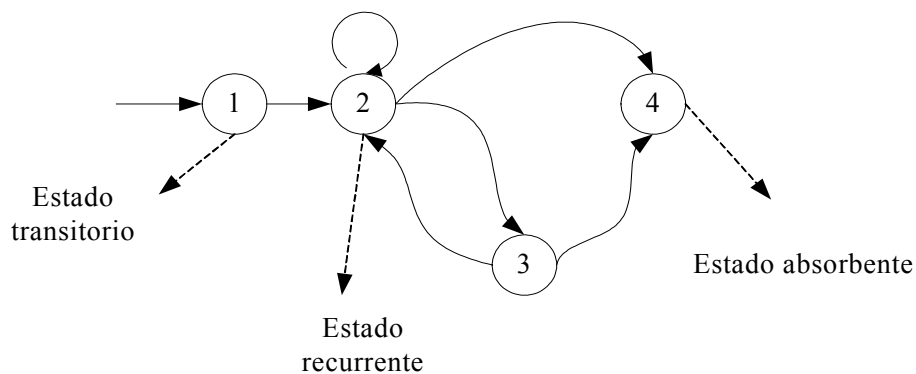


Fig. 1.5 Tipos de estados de salud en un modelo de enfermedad

1.7.2.3 Probabilidad de transición

Los modelos de estados discretos pueden dividirse en dos categorías diferentes según si las probabilidades de transición son o no constantes, en cuyo caso el cambio del estado de una variable, puede ser o no lineal. Hoy en día, los modelos de eventos no exponenciales son fácilmente realizables gracias a la informática. Estos dos modelos mantienen el cumplimiento de que el paso de un estado a otro sólo depende del estado actual.

En este tipo de modelo es relativamente fácil determinar el estado final por medio de álgebra matricial, pero el supuesto de que el cambio de estado de una variable de probabilidades de transición es constante entre estados lo hace poco apropiado para representar procesos a largo plazo, como por ejemplo procesos de supervivencia (Paltiel et al., 1998).

La probabilidad de supervivencia de un individuo sano o enfermo varía con el tiempo. Lo mismo puede decirse de la probabilidad de contraer una enfermedad o de pasar a un estado más grave de la enfermedad. Suponer que las probabilidades de transición son constantes a lo largo del tiempo no es realista. Otra característica de los modelos homogéneos es que los pacientes del modelo provienen de la misma población, es decir, la probabilidad de transición es la misma para todos los pacientes del modelo.

Este tipo de modelos se utilizan frecuentemente en los estudios de procesos crónicos. Las probabilidades de transición varían en función del tiempo y del estado de salud del paciente.

El modelo exponencial se utiliza mucho en el análisis de la evolución de enfermedades de largo plazo, sobre todo en la estimación de las curvas de supervivencia, cuando la tasa de padecer una enfermedad es constante a lo largo del tiempo.

Supongamos que tenemos el primer modelo explicado anteriormente (vivo-muerto). La tasa anual de morir por una enfermedad determinada es h . Si hacemos un seguimiento de una cohorte de n enfermos y nos interesa estimar el número γ de muertos en los próximos t años bajo el supuesto de que h es constante, podemos utilizar el siguiente modelo analítico exponencial, donde γ_t es el número de muertos en el tiempo t .

$$\gamma_t = (1 - e^{-ht}) \cdot n \quad (1.10)$$

La expresión $(1 - e^{-ht})$ es la probabilidad constante de morir calculada a partir de la tasa de morir. Los modelos exponencial y cadena de Markov tienen una característica común que suele llamarse *pérdida de memoria*, y es la propiedad que permite evaluar

gráficamente si la función exponencial es un modelo adecuado para unos datos determinados.

En las enfermedades crónicas suele pasar que la probabilidad de morir h no es constante, entonces el modelo exponencial es inservible como método de estimación de la supervivencia. El modelo de Markov de estados discretos permite abordar la limitación del modelo exponencial.

En el caso del modelo exponencial, la probabilidad de sobrevivir de este evento es:

$$S(t) = e^{-ht} \quad (1.11)$$

Tal como se ha indicado en la sección anterior, cuando h varía en el tiempo, el modelo exponencial es inservible. En este caso utilizaremos el modelo de estados discretos de Markov.

1.7.2.4 Ejemplo de un modelo simple de un ensayo clínico

Supongamos que estamos realizando un ensayo clínico para comparar la eficacia entre dos tratamientos donde la respuesta es una variable dicotómica (curación / no-curación). Supongamos también que los pacientes llegan al ensayo clínico siguiendo un proceso de Poisson con una tasa π_i .

El tiempo de interllegadas sigue la distribución exponencial. Los pacientes que cumplen las condiciones de inclusión son asignados al tratamiento estándar (referencia) o al tratamiento experimental nuevo, siendo N el número de pacientes reclutados en un periodo de tiempo t_r .

Supongamos que al final del periodo de reclutamiento los pacientes son seguidos durante un tiempo t_f . Por lo tanto, el tiempo total del ensayo clínico es $t = t_r + t_f$, en cada periodo de tiempo de seguimiento, se observa si el paciente experimenta un evento clínico.

En nuestro modelo, el evento clínico es cuando el paciente llegan al estado *curado* (véase figura 1.6). La respuesta de los pacientes sigue un proceso de Bernoulli con probabilidad de éxito p (curado) y probabilidad de fracaso p (enfermo).

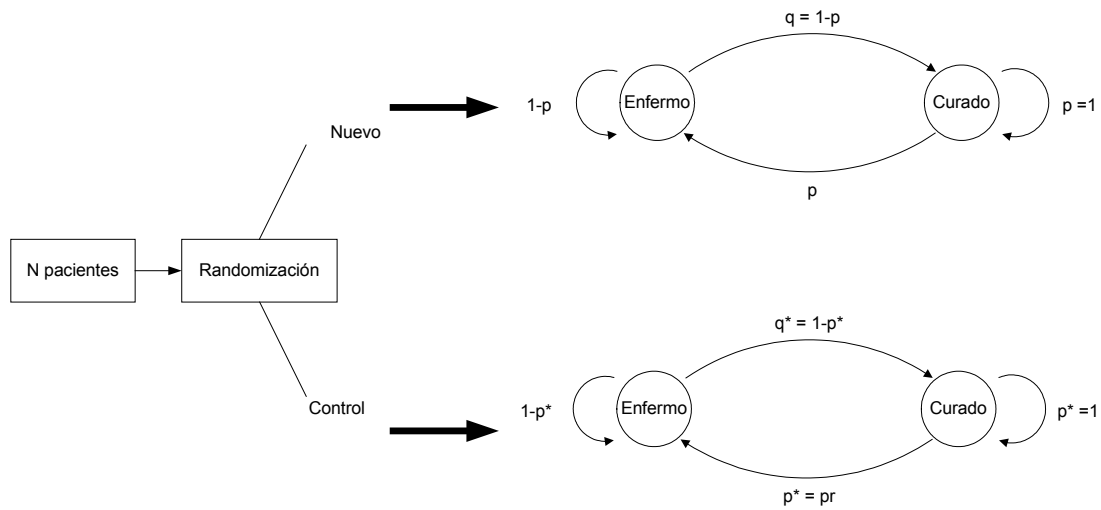


Fig. 1.6 Modelo de dos tratamientos, tanto el estado enfermo como el estado curado son recurrentes

Este modelo nos permite cuantificar fácilmente el beneficio de realizar un ensayo clínico a largo plazo con pocos pacientes o un ensayo clínico con la mitad del tiempo de seguimiento pero con el doble de pacientes randomizados. En el caso del primer modelo, permitiría afirmar que es más eficiente estadística y económicamente realizar un ensayo clínico más corto pero con el doble de pacientes. En el caso del segundo o del tercer modelo, la conclusión sería que en términos económicos y de tiempo es más eficiente un ensayo clínico corto con el doble de pacientes, ya la eficiencia estadística es la misma para cualquier combinación pacientes-tiempo, pero la multiplicación del tiempo por el número de pacientes siempre es igual.

La conclusión final para todos los modelos sería que, bajo las premisas consideradas, es más conveniente realizar un ensayo clínico corto con más pacientes, ya que se reduce el número de pacientes que abandonan el ensayo.

1.7.3 Incertidumbre

En nuestro análisis, se puede definir la incertidumbre como el riesgo de tomar una decisión errónea cuando los resultados de un determinado problema pueden ser más de uno, es decir cuando se puede obtener un rango de resultados posibles McCabe y Dixon (2000). Por ejemplo, el promotor de un ensayo clínico tiene incertidumbre respecto a si

el ensayo alcanzará sus objetivos, así como sobre su coste, duración y otros aspectos del mismo.

La modelación y simulación del ensayo clínico, si el modelo es válido, es decir, si refleja adecuadamente la realidad, reduce esta incertidumbre, pero no la puede eliminar totalmente, en primer lugar, porque la propia realidad es incierta. Un segundo factor de incertidumbre proviene de la validez del modelo. La validez del modelo tener distintas causas:

- La información utilizada para la construcción del modelo.
- La estructura del modelo.
- La forma de validación del modelo.
- La validación estadística de los resultados.

La información necesaria para construir el modelo puede ser insuficiente debido a que no se hayan realizado ensayos clínicos previos de los tratamientos considerados o que el tamaño de la muestra o el tiempo de seguimiento de dichos ensayos no sea suficiente para obtener estimaciones fiables de resultados. En este caso la información necesaria para alimentar el modelo empleado ha de basarse en otras fuentes indirectas de información tales como estudios de seguimiento, opiniones de expertos, etc, de menor validez (Freedberg et al., 1996).

En el momento de modelar y simular un ensayo clínico puede haber incertidumbre sobre el número de los estados de salud del modelo y las relaciones entre ellos, sobre la distribución de los parámetros que describen la evolución de los resultados y sobre la validez y la adecuación de las variables finales de respuesta.

La validación del modelo se basa en que el modelo construido es válido internamente, es decir, libre de posibles fallos en el código de programación, en que el modelo puede ser reproducible y comparado con otros modelos posibles de un mismo ensayo clínico. Evidentemente, el modelo que cumpla los criterios de validación con mayor precisión será el modelo que disminuya más la incertidumbre (Briggs, 2000).

Entendemos que el autor se refiere a la incertidumbre del tomador de decisiones, no a la incertidumbre del modelo. En la medida en que los resultados de un ensayo clínico sean impredecibles a partir de la información disponible, un modelo válido debe reflejar esta incertidumbre de forma que el tomador de decisiones la pueda tener en cuenta; un modelo que ignore la incertidumbre o estime que esta es menor de lo que es realmente, simplemente estaría engañando al tomador de decisiones.

Se pueden emplear diversas técnicas para cuantificar la incertidumbre de los resultados de un análisis. Una técnica ampliamente utilizada es el análisis de sensibilidad, que tratamos en el apartado siguiente.

a) Análisis de sensibilidad

El análisis de sensibilidad es un procedimiento para evaluar la solidez de los resultados de un estudio, mediante la estimación de las variaciones en los resultados que se producen cuando las variables de entrada toman valores distintos a los valores basales⁸. El análisis de sensibilidad se utiliza habitualmente cuando se aplican modelos deterministas que producen resultados puntuales. La forma más tradicional de aplicar el análisis de sensibilidad a una variable de entrada X, es calcular los resultados con el valor más verosímil de X y con dos valores adicionales (alto y bajo) que representan los límites del intervalo en el que se supone puede encontrarse el valor de la variable analizada. Si se conoce la distribución de los valores de la variable, los valores utilizados en el análisis de sensibilidad pueden ser los límites de un intervalo de confianza, por ejemplo, la media más/menos una o dos desviaciones estándar. Si no hay información sobre la distribución de los valores de la variable, valores del intervalo para el análisis de sensibilidad se han de elegir de forma subjetiva, por ejemplo, en base a la opinión de expertos.

A continuación, presentaremos otros procedimientos alternativos al análisis de sensibilidad para cuantificar la incertidumbre.

b) Simulación de Monte Carlo

Para calcular el resultados en los modelos probabilísticos (por ejemplo, los modelos explicados anteriormente) se suele utilizar la simulación de Monte Carlo. Esta técnica es aplicable tanto a los procesos de Markov de la evolución de una enfermedad (Critchfield y Willard, 1986; Keeler, 1995) en los que los pacientes de una cohorte se siguen individualmente, como en los modelos de varianza de efectos mixtos desarrollados en el capítulo 3. Cada paciente empieza en un estado inicial y las transiciones hacia los estados restantes vienen determinadas aleatoriamente por las probabilidades de transición mediante un generador de números aleatorios (una función que genera números uniformes en el intervalo entre 0 y 1). Cada estado de salud definido en el modelo tiene asociados determinados parámetros tanto de costes (consumo de recursos) como de efectividad (supervivencia) (Emmett, 1992). Finalmente, se obtiene la información completa de este paciente y se procede a la simulación de un nuevo paciente desde el estado inicial y así, sucesivamente, con cada uno de los pacientes de la cohorte. La simulación de un paciente termina cuando un paciente alcanza un estado absorbente del modelo. Esta simulación se replica para la obtención de las distribuciones

⁸ La película alemana *Corre Lola corre* es un ejemplo ilustrativo de lo que es el análisis de sensibilidad. El protagonista debe entregar al mafioso para quien trabaja cien mil marcos antes de un tiempo límite si no quiere ser eliminado. La misma historia se relata tres veces. Un juego causa-efecto en el que un solo segundo de retraso puede provocar situaciones completamente diferentes y determinar el desarrollo argumental de la película.

de variables finales de respuesta o de la probabilidad de transición. Los resultados agregados de todos los pacientes de la cohorte permiten la obtención de valores tales como la media y la desviación típica de la variable final de respuesta.

Briggs (1999) sostiene que la simulación de Monte Carlo es el método más apropiado para estimar los resultados de un modelo cuando los parámetros del modelo, tales como las probabilidades de transición dependientes del tiempo y de otros factores, varían simultáneamente. La simulación individual permite una gran flexibilidad en la utilización de la información disponible para estimar las probabilidades de transición y permite estimar fácilmente diversos aspectos de los resultados, por ejemplo, la variabilidad respecto de los valores medios.

Este método es bastante utilizado en el campo de evaluación económica de medicamentos (Briggs y Price, 2002). Estos autores lo ha utilizado en los siguientes dos órdenes diferentes:

- Primer orden: es el orden más básico, en el cual la probabilidad de que un paciente pase de un estado de salud a otro es constante durante el periodo de tiempo en el que se evalúa el estado del paciente. Esta probabilidad es la misma para todos los pacientes. Realizar este tipo de simulaciones permite conocer la distribución de los parámetros del modelo tanto de probabilidades como de utilidades.
- Segundo orden: este enfoque se hace en dos pasos, el primer paso es sortear los valores de los parámetros de entrada del modelo de una distribución (por ejemplo, la probabilidad de que un paciente tenga un estado de salud más grave proviene de una distribución paramétrica o empírica durante el periodo de tiempo en que se evalúa el estado del paciente); el segundo paso es realizar la simulación por grupo de individuos (por ejemplo, $n = 100$) basado en los valores sorteados en el primer paso, fijando una probabilidad de transición constante para los pacientes. Es decir, cada vez que se realiza una réplica del modelo de simulación se aplica una probabilidad diferente.

Critchfield y Willard (1986) utilizaron la simulación de Monte Carlo para evaluar un problema de toma de decisión dicotómica mediante un árbol de decisión con probabilidades que provienen de una distribución normal. A partir de los resultados de la simulación estimaron los intervalos de confianza de los parámetros para cuantificar la incertidumbre en los resultados finales del estudio. Halpern et al. (2000) compararon los resultados de un modelo utilizando, por un lado, probabilidades constantes para cada simulación y, por el otro, variantes entre un individuo y otro. Es decir, la unidad de simulación en el primer caso es el conjunto de grupos de simulación, mientras que en el segundo caso, en cambio, la unidad de la simulación es un individuo. Según estos autores, el segundo caso proporciona resultados más precisos, ya que aunque la varianza en el primer caso es mayor, el valor esperado en los dos casos es igual.

Sin embargo, según los estudios de Critchfield y Willard (1986), Doubilet et al. (1985) y Halpern et al. (2000), llevar a cabo un estudio de simulación de un grupo de individuos variando los parámetros de los modelos (probabilidad de morir) simplemente de un individuo a otro podría llevarnos a unas conclusiones erróneas, por lo que concluyeron que la simulación de segundo orden es más eficiente que la de primer orden en cuanto al valor esperado de los resultados, aunque sobreestima la variabilidad de dichos resultados. El enfoque de Halpern et al. (2000) es más eficiente en cuanto a la variabilidad, ya que propone sustituir el segundo paso de la simulación por una simulación determinista basada en la estimación puntual, pero es un método bastante lento.

Hunink et al., 1998 (citados por Halpern et al., 2000), propusieron el empleo del método de submuestreo en la estimación de la razón coste-efectividad en la toma de decisiones. Este método lo aplicaron en tres pasos: 1º) realizar 30.000 simulaciones variando el primer y el segundo orden de Monte Carlo; 2º) de estas simulaciones, seleccionar de forma aleatoria 3.000 grupos de 1.000 simulaciones; 3º) calcular el resultado del parámetro del estudio. Pero este procedimiento, además de requerir una dedicación de tiempo muy elevada, sólo permite calcular la variabilidad entre grupos de simulación y no entre individuos, con lo cual se pierde precisión en los resultados. Según reconocen los propios autores, el segundo orden de Monte Carlo sobrestima la variabilidad de la razón coste-efectividad.

En el contexto de un análisis de simulación de Monte Carlo es posible llevar a cabo un análisis de sensibilidad, simplemente asignando valores distintos a los parámetros iniciales del modelo y repitiendo la ejecución.

1.7.4 Modelos de Markov del VIH / SIDA

En 1981 se definió en los Estados Unidos el SIDA como el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida y, en un breve lapso de tiempo, se descubrió que su causa era el llamado virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Hay dos tipos de VIH, el virus VIH tipo 1 (VIH 1), que es el responsable de la mayoría de los casos de la infección en el mundo entero y el virus VIH tipo 2 (VIH 2), que es responsable de los casos de infección localizados en el oeste de África (Broder, 1994). La infección por el VIH y el desarrollo posterior del SIDA son, actualmente, unos de los principales problemas de salud pública en el mundo. Pasados más de 20 años desde que se describió el primer caso del padecimiento que hoy conocemos con el nombre de SIDA, el impacto de la epidemia en los sistemas de salud es ya muy importante. El mayor conocimiento de la historia natural de la infección por el VIH, así como el descubrimiento de agentes antirretrovirales útiles en el manejo de los pacientes, han hecho cada día más compleja la clínica, por lo que la revisión y la difusión de estos aspectos debe ser periódica. Desde el descubrimiento de la epidemia, se han organizado muchos programas para poder entender la historia clínica y para intentar buscar la mejor terapia para afrontarla. Hasta

el momento no se ha encontrado ninguna terapia que tenga la capacidad de curar definitivamente, pero hay diferentes terapias con antirretrovirales que han mejorado la supervivencia de los pacientes infectados. El mejor conocimiento de la enfermedad y la transmisión, así como los nuevos tratamientos que han ido apareciendo y que han alterado radicalmente la evolución de la enfermedad, han requerido el desarrollo y adaptación de los modelos de la infección por VIH/SIDA, que en general, se han ido volviendo cada vez más complejos.

El síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) es un conjunto de signos y síntomas específicos en el espectro de enfermedades que ocurren como consecuencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El VIH ataca principalmente a los linfocitos T llamados CD4+, que son los que coordinan la respuesta inmune, por lo cual se favorece el desarrollo de infecciones oportunistas, neoplasias u otras patologías. El tiempo desde la infección por el virus VIH hasta el desarrollo de la enfermedad del SIDA puede tardar unos meses, unos años o una década con una media de diez años (Broder, 1994).

1.7.4.1 Complicaciones relacionadas con la infección por el VIH

Durante la historia natural de la infección por el VIH, las complicaciones clínicas pueden variar de un paciente a otro. Según las publicaciones recientes, la infección inicial por el VIH es asintomática (casi un 60% de los casos) pero es muy probable que esté asociada a algunas complicaciones como pérdida de peso, diarrea crónica, etc. Pasados unos meses después de la primera infección, el paciente puede mantener su estado de salud como asintomático o desarrollar unos síntomas clínicos asociados al VIH. Cuando el paciente desarrolla la enfermedad del SIDA, pueden aparecer una o más infecciones oportunistas como linfomas, etc. La incidencia y la severidad de estas complicaciones pueden variar según el grupo de riesgo: edad, comportamiento sexual, localidad geográfica, etc. (Antoñanzas et al., 1993), aunque a menudo pueden provocar la muerte (Broder, 1994; CONSIDA, 1997; OHCM, 1996; Simpson et al., 1994).

1.7.4.2 Tratamientos con antiretrovirales y tratamientos de complicaciones

Se ha probado la eficacia de muchos de los tratamientos con antiretrovirales en disminuir la cantidad del VIH en los infectados y, actualmente, se están probando otros tratamientos que suponen una mayor eficacia respecto a los tratamientos anteriores. Por ejemplo, un ensayo clínico randomizado con 1.749 pacientes demostró que el tratamiento con antiretrovirales no aumentaba la esperanza de vida cuando los pacientes ya estaban en la fase asintomática o cuando la cantidad de CD4 no superaba los 500/mm³ (Aboulker y Swart, 1993; Simpson et al., 1994). Algunas combinaciones (zidovudine con didanosine, zalcitabine, lamivudine solo o con stavudine) han demostrado una eficacia superior a las monoterapias en cuanto a retrasar la progresión

de la enfermedad hacia un estado de salud más grave (Caliendo y Hirsch, 1994; Gatel et al., 1996; Chancellor et al., 1997; Gazzard et al., 1997).

La toma de decisiones relacionada con la estrategia de controlar la salud pública requiere un método eficiente para la evaluación cuantitativa de las intervenciones posibles y, en ese caso, precisa conocer el coste-efectividad asociado. Se han hecho muchos estudios sobre el análisis de coste-efectividad para la infección por el VIH / SIDA, por ejemplo el coste-efectividad del tratamiento temprano y tardío con Zidovudine en individuos infectados (Oddone et al., 1993).

La valoración del estado de salud es un elemento muy importante a la hora de comparar dos tratamientos. Por ejemplo, un tratamiento A puede tener el mismo efecto que un tratamiento B en la supervivencia, pero tal vez los enfermos tratados con el tratamiento A tengan mejor calidad de vida que los tratados con el tratamiento B (Badia y Rovira, 1994). A partir de una revisión bibliográfica, hemos construido un conjunto de modelos de Markov con diversas estructuras y grados de complejidad que permitan representar adecuadamente el curso de la enfermedad de individuos infectados con el VIH, desde el momento de la infección hasta el fallecimiento, así como estimar los costes de los tratamientos bajo diversos supuestos y opciones y sus efectos sobre la supervivencia y la calidad de vida en pacientes infectados.

La adecuación de uno u otro modelo depende de la cuestión específica a la que se pretenda dar respuesta y de la información disponible sobre probabilidades de transición, costes y calidad de vida.

Mi aportación en este estudio ha sido la construcción de todos los modelos revisados, mediante el programa informático *Sigma*, pero la aportación más importantes es la construcción de un modelo nuevo, que se representará al final de este capítulo, y en el que a partir de los modelos revisados, se combinan estructuras, informaciones y presupuestos.

1.7.4.3 Modelos de Markov de la infección por el VIH

Los modelos que se presentarán a continuación son modelos que han sido replicados a partir de una revisión de estudios publicados sobre la evolución de la infección.

Primer modelo: Asintomático - Sintomático - SIDA

Longini et al. (1989) desarrollaron un modelo de Markov para estimar la supervivencia de pacientes infectados con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida de dos cohortes: una de 513 de varones homosexuales y bisexuales infectados con el VIH que fueron seguidos durante 3,3 años y otra de 90 individuos de los cuales 73 habían

recibido transfusiones de sangre infectada con el VIH (de los cuales 17 habían recibido el vector VIII) y que fueron seguidos durante diez años en la área de San Francisco (Ward et al., 1987; Courouce et al., 1988).

El modelo supone que la infección de un individuo se puede representar como un proceso definido por los siguientes cinco estados de salud: el primer estado es el de anticuerpos negativos, el segundo es el de asintomático, el tercero es el de sintomático, el cuarto es el SIDA y el último es fallecido.

El individuo comienza en el estado VIH- (infectado sin poder detectar el virus), posteriormente, el estado de salud del individuo va cambiando cada mes en función de las probabilidades de transición, por ejemplo, cuando se detecta el virus, se cambia al estado de salud VIH+, y así hasta el estado *Fallecido*, que solamente pertenece al estado del SIDA.

No se ha considerado reversibilidad en este modelo (ver figura 1.7), pues se desarrolló antes de se dispusiese de tratamiento antiretrovirales, cuando la enfermedad seguía un curso fatal e incrementable. Por otra parte, no se disponía de los medios de diagnóstico actuales, que presentan definiciones de estados de salud más desagregados.

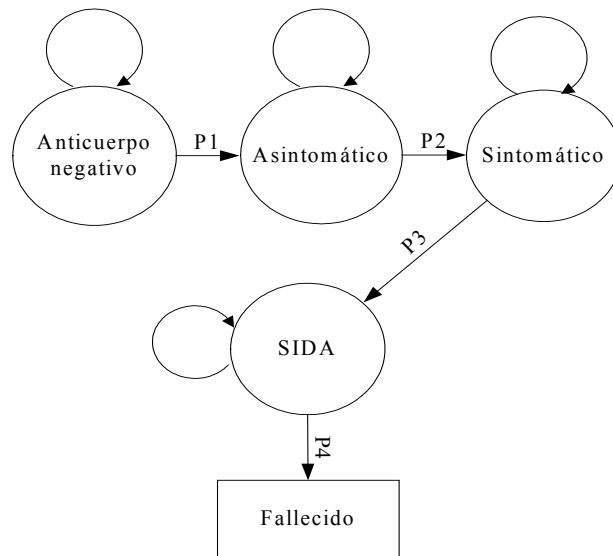


Fig. 1.7 Cuatro estados de salud y un estado absorbente (fallecido)

En la tabla siguiente, se muestran las probabilidades de transición de este modelo (P_1, P_2, P_3, P_4):

Probabilidades de transición (mensual)	
P_1	0,4571
P_2	0,0190
P_3	0,0159
P_4	0,0424

Tabla 1.1 Probabilidades de pasar al siguiente estado del modelo

En la tabla 1.2 se muestra una estimación de la esperanza de vida de los pacientes de la cohorte desde la detección del virus hasta su muerte. En dicha estimación, el estudio no ha considerado los recursos sanitarios consumidos, la calidad de vida, ni los tratamientos. Tal y como se ha explicado anteriormente, este modelo intenta describir y simplificar la evolución de la enfermedad.

Estados de salud	Supervivencia promedia en cada estado del modelo (datos mensuales)	Supervivencia acumulada
Anticuerpo negativos	2	2
Asintomático	53	55
Sintomático	63	118
SIDA	24	142

Tabla 1.2 Supervivencia promedia en cada estado y la supervivencia acumulada hasta el estado absorbente (fallecido)

Cuando aparecen enfermedades oportunistas, se utilizan tratamientos antirretrovirales o se requieren estimaciones económicas precisas, no es necesario representar la historia clínica de la infección por el VIH / SIDA basándose en indicadores clínicos. Es muy común utilizar el nivel de CD4+ como indicador cuando los pacientes siguen un tratamiento contra las enfermedades oportunistas.

Segundo modelo: Descripción de la infección por el VIH/SIDA: modelo de Markov basado en el nivel de CD4.

Longini et al. (1991) desarrollaron un modelo para describir la historia clínica de la infección basado en la cantidad de las células de CD4+. Se utilizó el modelo de Markov para estimar el número de individuos infectados, en cada estado del modelo, en función de importantes factores (por ejemplo, la edad y el tratamiento) de una cohorte de 1.796

individuos infectados (militares de los Estados Unidos). El modelo representa ocho estados de la infección del VIH basado en CD4 (ver figura 1.8). Se supone que en el estado 0 el individuo es susceptible (no está infectado pero está al riesgo de infectarse), mientras que desde el estado 1 hasta el 7 el individuo está infectado. En el estado 7 el individuo padece el SIDA.

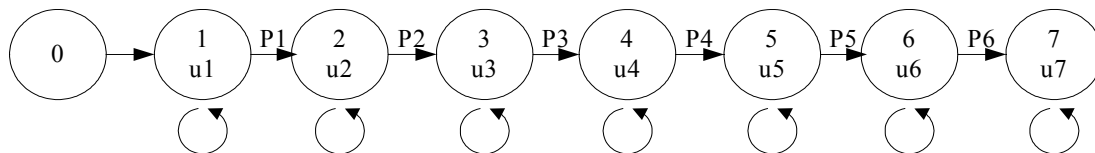


Fig. 1.8 El modelo de Markov de la infección basado en el nivel de CD4

La transición entre los estados está indicada mediante la dirección de cada flecha y $p = (p1, \dots, p6)$ es la probabilidad de transición de un estado a otro. Estas probabilidades han sido incorporadas en modelos anteriores (3.5.6), siendo $u = (u1, \dots, u6)$ el tiempo promedio esperado de vida durante el cual el individuo permanece en un estado dado (tabla 1.3).

Estado	CD4-cell (mm ³)	Probabilidades de transición (mensual)		Tiempo promedio de vida (en meses)	Tiempo promedio acumulado
1	>899	P1	0,0764	u1=13	13
2	700-899	P2	0,0665	u2=16	29
3	500-699	P3	0,0499	u3=20	49
4	350-499	P4	0,0429	u4=23	72
5	200-349	P5	0,0408	u5=24	96
6	0-199	P6	0,0529	u6=19	115

Tabla 1.3 Las probabilidades de permanecer en el mismo estado y la esperanza de vida

El modelo supone que el seguimiento se termina cuando el individuo acaba desarrollando el SIDA. Dado que este estudio no prevé la probabilidad de morir, el modelo termina cuando el paciente llega al estado 7, que corresponde al estado en el que los infectados desarrollan el SIDA. No hay transición entre dos estados que no sean consecutivos, ni tampoco hay reversibilidad.

Más tarde, Longini et al. (1992) emplearon el mismo modelo, pero basado en dos indicadores: CD4+ e indicadores clínicos, con probabilidades de transición basadas en el nivel de CD4+. Este modelo fue aplicado a una cohorte de 6.705 varones homosexuales y bisexuales, entre 1978 y 1980 en San Francisco. Se encontró que el tratamiento mediante AZT aumentaba la esperanza de vida de los pacientes de la cohorte de 11,8 a 17,8 años.

Tercer modelo: Modelo de coste-efectividad de tratamiento antiretroviral con Zalcitabine más Zidovudine para pacientes de SIDA con menos de 300/ul de CD4+, en cinco países europeos

Este trabajo es un estudio de un modelo de coste-efectividad que fue desarrollado cuando se obtuvieron los primeros resultados del ensayo clínico de pacientes que recibían un solo tratamiento de Zidovudine o el tratamiento Zidovudine+Zalcitabine. Posteriormente, este modelo fue adoptado a cinco países europeos (Suiza, Francia, Italia, Alemania y Reino Unido). Los autores utilizaron el modelo de Markov para realizar los siguientes cálculos:

- Número de las enfermedades oportunistas esperadas durante un año con los dos tratamientos.
- Razón coste-efectividad.
- Supervivencia de pacientes con el SIDA con menos de 300/ul de CD4.

En la figura 1.9 se puede observar la representación gráfica del modelo. Debajo de cada tratamiento (Zalcitabine y Zalcitabine + Zalcitabinee) se ha clasificado a los pacientes del SIDA en 6 grupos de riesgo, basados en el nivel de CD4+ para cada periodo de tiempo de 2 meses. Cada grupo del riesgo representa uno de los estados de salud del modelo.

La definición de dichos estados se basa en la siguiente distribución de CD4+: <50/ul; de 50 a 99/ul; de 100 a 149/ul; de 150 a 199/ul; de 200 a 299/ul; y ≥ 300 /ul. Cada estado tiene una probabilidad mensual de desarrollar cada una de las enfermedades oportunistas.

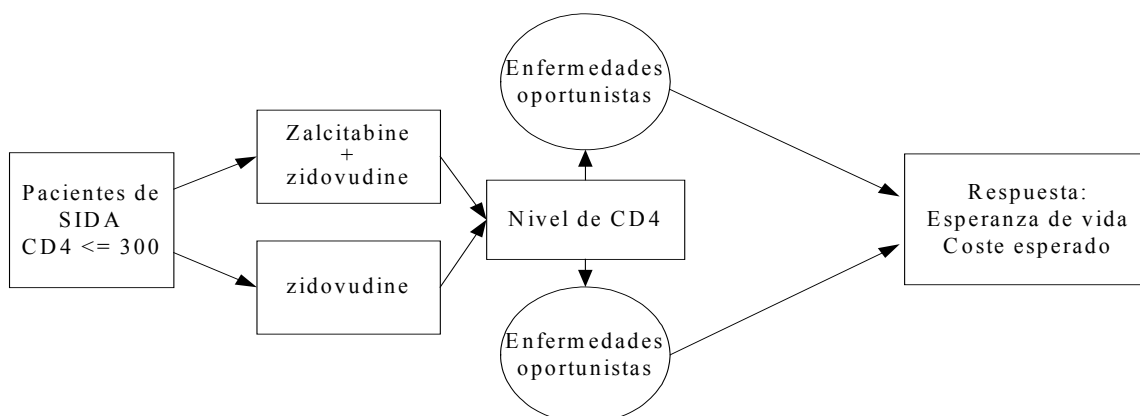


Fig. 1.9 El modelo de Markov para el estudio de coste-efectividad de Zalcitabine y Zalcitabine + Zidovudine

Las enfermedades oportunistas que se han considerado en este modelo son: neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), por Complejo Microbacteriano Avium (MAC), retinitis por Cytomegalovirus (CMV), encefalitis por toxoplasma, meningitis por criptococos, sarcoma de Kaposi; linfoma y tuberculosis.

Se hizo un análisis para ver las consecuencias de cada tratamiento durante 6 ciclos, (cada ciclo era de dos meses). En cada ciclo los pacientes iban cambiando de un estado con más cantidad de CD4 a menos. En cada estado de salud los pacientes podían presentar las mencionadas enfermedades oportunistas o pasar a otro estado sin presentar ninguna de estas enfermedades.

Los pacientes que presentaban enfermedades, salían del modelo y se calculaba su esperanza de vida y el coste de su tratamiento, pero los que pasaban sin enfermedades continuaban en uno de los estados restantes de salud. Los que no presentaron ninguna enfermedad salieron del modelo después de un año y se estimó su esperanza de vida y el coste esperado futuro con un horizonte temporal de 52 meses.

Como resultados del estudio se indicaba que los valores de coste-efectividad eran similares en los cinco países y tenía un valor de, aproximadamente, 20.000\$. La esperanza de vida aumentó en el 10% de los casos con el tratamiento Zidovudine + Zalcitabine respecto al tratamiento Zidovudine.

Además, el estudio llevó a cabo un análisis de sensibilidad con los siguientes parámetros: riesgo de enfermedades oportunistas, distribución de CD4+, vida ganada en cada país y coste futuro asociado a los incrementos de ganancias en años de vida.

Autores como Laupacis y colaboradores han puesto de manifiesto que la decisión de introducir un tratamiento nuevo más costoso habría de tener en cuenta la estimación

de la razón coste-efectividad por año de vida ganado ajustado por calidad. Los autores de este estudio no consideraron la calidad de vida, sino que solamente consideraron que la ocurrencia de las enfermedades oportunistas disminuía el valor del cociente coste-efectividad.

Cuarto modelo: La reversibilidad en un modelo de Markov basado en la cantidad de las células de CD4 y anti-CD3

Con la experiencia de estudios anteriores, Hendriks et al., 1996, utilizaron el modelo de Markov para investigar la progresión de la infección por el VIH en una cohorte de varones homosexuales en Ámsterdam. Además, compararon la estimación del periodo de incubación de la infección por el VIH / SIDA entre dos modelos basados en dos indicadores intermedios diferentes: CD4 y anti-CD3.

Los datos del estudio se recogieron de 467 varones homosexuales (6.905 visitas) con un intervalo de 3 meses (entre octubre de 1984 y marzo de 1993). Se utiliza concretamente el modelo de Markov de Longini, pero con algunas modificaciones que parecen justificables e importantes a la hora de modelar la progresión de la historia clínica de la infección por el VIH / SIDA cuando se utiliza un tratamiento contra la infección. Dichas modificaciones son:

- Este modelo permite regresar de un estado grave a otro de menor gravedad entre dos estados consecutivos.
- Una progresión directa de los estados 4 y 5 al estado SIDA (ver figura 1.10).

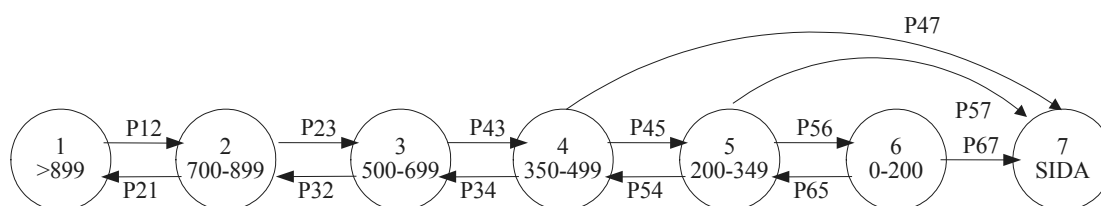


Fig. 1.10 El modelo de Markov de la reversibilidad (Hendriks et al., 1996)

En los resultados del estudio, el modelo CD4 y modelo anti-CD3 obtuvieron un tiempo de supervivencia parecido desde el día de la detección del VIH hasta el diagnóstico del SIDA. Sin embargo, se consideró que el modelo con el indicador CD4 era mejor que el de anti-CD para predecir la progresión de infección por el VIH / SIDA.

Como puede observarse, en este estudio no se consideró la estimación de parámetros económicos (costes directos e indirectos) ni algunas variables epidemiológicas

(tratamientos para la infección, calidad de vida (QALYs), incidencia de complicaciones, mortalidad antes del diagnóstico del SIDA y por otras causas, etc.

Quinto modelo: Coste-efectividad de una combinación de terapia con Lamivudine/Zidovudine (ZDV) en la infección por el VIH: utilización de un modelo de Markov

Chancellor et al. (1997) aplicaron el modelo de Markov para la estimación de la razón coste-efectividad de los dos tratamientos comparados, 3TC/ZDV con ZDV. El modelo representó la infección en tres estados de salud y en un estado absorbente: 1) más de 200 y menos de 500 células CD4/mm³; 2) menos de 200 células CD4/mm³ y no-SIDA, 3) SIDA; 4) fallecimiento (véase figura 1.11).

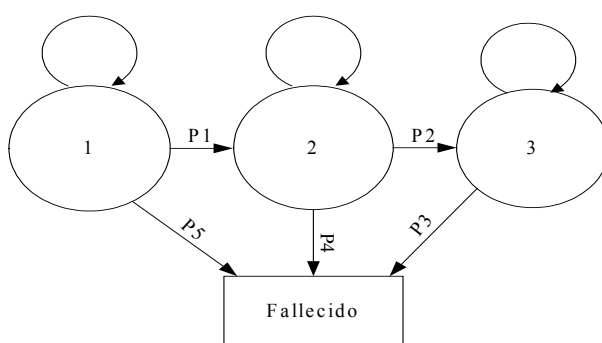


Fig. 1.11 El modelo de Markov de coste-efectividad de los tratamientos 3TC/ZDV y ZDV

Las probabilidades de transición del modelo se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier para una cohorte de 4.603 pacientes de todos los grupos de riesgo, tratados entre 1987 y el 30 de junio de 1995 en los hospitales londinenses de Chelsea y Westminster. La estimación se basó en la cantidad de CD4 en sangre. Dichas probabilidades son anuales, es decir, la duración de tiempo (ciclo) entre una transición y otra es de un año.

Se llevó a cabo una simulación del seguimiento de una cohorte de 1.000 individuos durante 20 ciclos. Los resultados obtenidos de la simulación fueron: 1. Esperanza de vida de la cohorte en cada estado de salud. 2. Esperanza de vida acumulada. 3. Coste por paciente al año y coste total por paciente, coste total de la cohorte y coste promedio al año. 4. Coste-efectividad de cada tratamiento y coste-efectividad incremental. No se consideró la reversibilidad ni la calidad de vida.

Además, el modelo de Markov llevó a cabo un análisis de sensibilidad con los siguientes parámetros: riesgo relativo de la progresión de la infección, duración del

efecto de cada tratamiento, años de esperanza de vida desde cada estado del modelo, coste anual, tasa de descuento para el coste y años de vida.

Sexto modelo: Descripción de la infección por el VIH / SIDA: modelo de Makov basado en la severidad de la enfermedad

En 1989, Turner y Ball presentaron un método para la clasificación y la predicción de pacientes infectados por el VIH y hospitalizados en el centro hospitalario Miami Veteran's Affairs Medical Center (VAMC) desde 1988. Esta clasificación estaba basada en la severidad de la enfermedad que incluía tres estados principales (S1, S2, S3) y 20 subestados (1-3) que consistían en las complicaciones que se pueden dar durante la vida de un paciente enfermo del SIDA.

S1 : SIDA de primer grado de severidad. Se contemplaron las siguientes complicaciones posibles:

1. Sólo síndrome de desgaste.
2. Sólo sarcoma de Kaposi.
3. Sólo enfermedades hematológicas.
4. Sólo una infección no oportunista.
5. Sólo una infección oportunista (excepto neumonía por *Pneumocystis carinii* –PCP–).
6. Combinación de 1.1-1.3 y / o linfoma.
7. Una infección oportunista (excepto neumonía por *Pneumocystis carinii* –PCP + Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC).
8. Una infección oportunista + Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC).

S2 : SIDA de segundo grado de severidad.

1. Más de una infección no oportunista.
2. PCT + Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC).
3. Sólo neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP).
4. Una infección oportunista + una infección no oportunista.
5. Neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP) + una infección no oportunista.
6. Más de una infección oportunista.

S3: SIDA de tercer grado de severidad

1. Infección del sistema nervioso central (CNS) no oportunista.
2. Demencia / encefalopatía.
3. Más de una infección oportunista + infección no oportunista.
4. Septicemia no oportunista.
5. Fallo de un órgano.

En 1994, Lu y Sitt desarrollaron un modelo de Markov utilizando dicha clasificación y lo emplearon para describir la progresión de la enfermedad de dichos pacientes y para estimar las probabilidades de transición de un estado a otro así como al estado absorbente M (morir).

Se puede apreciar en la figura 1.12 que el modelo de Markov describe la progresión de la enfermedad de los pacientes en 4 estados (s1, s2, s3, s4), la enfermedad comienza en un estado (s1) y va cambiando a lo largo del tiempo, en función de las probabilidades de transición, al estado más grave (s2) o al estado absorbente (que en este estudio es la muerte).

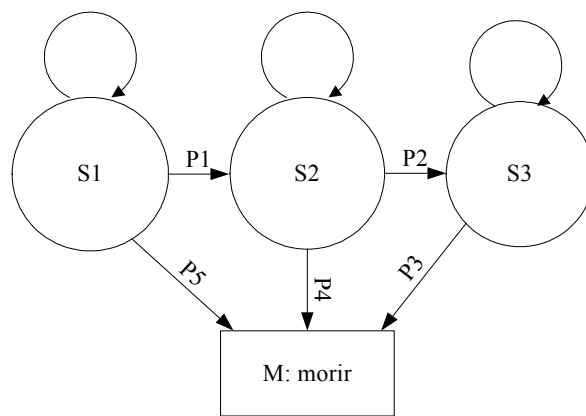


Fig. 1.12 Representación gráfica del modelo de Markov de la progresión de la enfermedad con tres estados de severidad, uno de ellos, absorbente

El desarrollo de un modelo de Markov basado en las complicaciones genera información más desagregada sobre el número de pacientes con complicaciones y su utilización de recursos, que modelos previos como los de Longini. Por primera vez se desarrolló un modelo de Markov teniendo en cuenta la severidad de las complicaciones del SIDA para estimar la mortalidad por dichas complicaciones.

En el modelo de Chancellor et al. (1997) se estimó la esperanza de vida de los pacientes clasificados por los tres estados de severidad y por la edad. Además, se presentó el valor máximo y mínimo de la esperanza de vida ganada por los pacientes según los estados de severidad y la edad. En este modelo no se consideraron la comparación entre tratamientos, los costes sanitarios ni la calidad de vida.

1.7.4.4 Modelo de Markov del VIH / SIDA para estudios de coste-efectividad

El objetivo de este apartado es desarrollar un nuevo modelo de Markov más general, basándonos en los modelos de otros autores anteriormente descritos para la representación de la progresión de la infección por el VIH y el SIDA, así como la estimación estadística correspondiente tanto de parámetros epidemiológicos como socio-económicos.

Debido a la complejidad del proceso de la infección por el VIH, sería necesario construir un modelo con un número de estados de salud, pero su construcción requeriría un gran volumen de datos sanitarios y económicos que no siempre están disponibles (Kenneth et al., 1996). El modelo permite realizar estimaciones de algunas variables de interés (por ejemplo, el coste medio de los pacientes infectados de la cohorte simulado en el primer mes, la vida acumulada hasta la muerte de la cohorte, etc.), y se basa en los siguientes supuestos básicos:

- Se considera que los infectados pasan por una serie de estados de salud definidos por la cantidad de CD4 y las complicaciones, que son tanto enfermedades oportunistas como no oportunistas, antes de llegar a la muerte o al tiempo límite del modelo, que será de 20 ciclos (20 años).
- Los infectados pueden pasar de un estado menos grave a otro de más grave o hacerlo en el sentido contrario, lo cual dependerá de si los infectados reciben tratamiento o no y de si el tratamiento utilizado tiene un efecto positivo o negativo en aumentar o reducir la cantidad de CD4 en sangre.
- El modelo que vamos a desarrollar consta de dos fases: la fase de la infección sin el SIDA, basada en la cantidad de CD4 en sangre, y la fase con el SIDA basada en la severidad de la enfermedad.

a) Estados de salud

Los estados por los que pasan los infectados están divididos en las dos fases de la infección, VIH sin SIDA y VIH con SIDA:

- a.** La fase de la infección por el VIH sin el SIDA. Esta fase está dividida en 6 estados de salud ($\text{VIH}+i$, $i=1,\dots,6$) basados en la cantidad de las células CD4 (ver tabla 2.3). Esta partición de los estados está basada en el modelo de Longini et al. (1991).
- b.** La fase de SIDA. Esta fase está dividida en tres estados de salud en función de su grado de severidad. Se consideran tres estados: el primero es SIDA grado I, el segundo es SIDA grado II y el tercero es SIDA grado III. Cada estado está asociado a subestados determinados por las complicaciones relacionadas con la infección. Las complicaciones (compl 1, compl 2, compl.

- c. definidas en este modelo son iguales que las propuestas por Lu y Stitt (1994).

b) Duración de un ciclo

En un modelo de Markov es necesario definir la duración del ciclo elemental al que se refieren las probabilidades de transición (una semana, un mes, un año, etc.). En nuestro modelo se supone que la duración es de un mes a lo largo de todo el proceso hasta que los pacientes mueren o cuando finaliza el estudio de seguimiento de los infectados. Este planteamiento supone que cada mes los infectados pueden permanecer en el mismo estado de salud o bien experimentar un cambio hacia un estado más o menos grave.

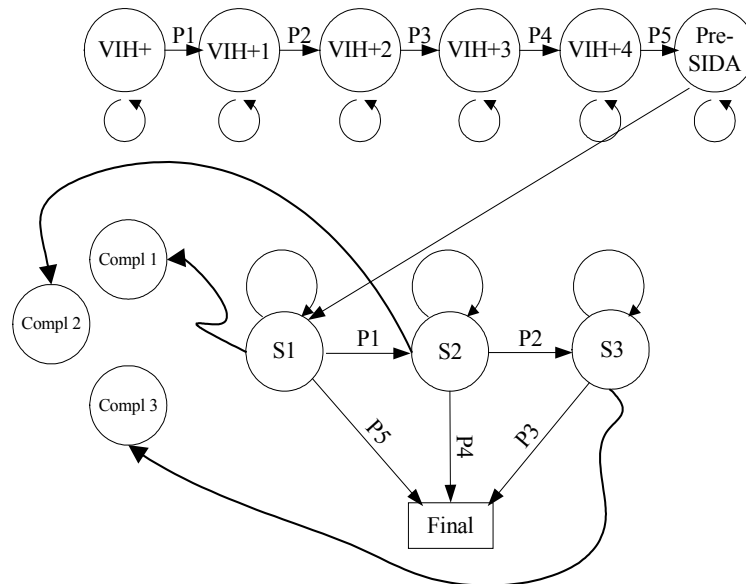


Fig. 1.13 Representación gráfica del modelo del curso de la enfermedad de la infección por el VIH

c) Probabilidades de transición

Como se puede ver en la figura 1.13, cada estado tiene distintas opciones de transición en un período de tiempo determinado. Las flechas del dibujo en esta figura representan dichas opciones de transición entre los estados del modelo mediante las probabilidades asociadas a cada flecha. Estas probabilidades son constantes a lo largo de todo el tiempo del curso de la infección (ver tablas 1.4 y 1.5).

Estado de salud	Probabilidad de permanecer en el mismo estado cada mes
VIH+	0,9236 ^b
VIH+1	0,9335 ^b
VIH+2	0,9501 ^b
VIH+3	0,9571 ^b
VIH+4	0,9592 ^b
Pre-SIDA	0,9471 ^b
SIDA1	0,9178 ^a
SIDA2	0,8329 ^a
SIDA3	0,8513 ^a

Tabla 1.4 Probabilidades de permanecer en el mismo estado
Fuente: ^a Longini et al. (1989), ^b Longini et al. (1991)

En la estimación de la mortalidad no se han tenido en cuenta los pacientes fallecidos por otras causas antes de desarrollar el SIDA. Por lo tanto, tal como se puede observar en la figura 1.13, desde el momento de la infección hasta el inicio de la fase SIDA no hay posibilidad de transición hacia el estado *fallecido*, sino que sólo se ha tomado en consideración la mortalidad de los pacientes después de desarrollar el SIDA (ver la tabla 1.5).

Estado de salud	Probabilidad de morir (mensuales)
SIDA1	0,0134 ^a
SIDA2	0,0553 ^a
SIDA3	0,1487 ^a

Tabla 1.5 La mortalidad desde el momento de desarrollar el SIDA
Fuente: ^a Ying y Stitt (1994)

En el modelo propuesto, cada flecha que sale de cualquier estado de la fase SIDA hacia una complicación viene asociada a una probabilidad, no de transición, sino de que ocurra una complicación. Este diseño del modelo permite estimar el coste de la complicación ocurrida. No se incluyó la mortalidad debida a otras causas o la mortalidad relacionada con complicaciones ni las incidencias de complicaciones relacionadas o no relacionadas con el VIH basadas en CD4 porque no se encontraron los datos necesarios ni en la literatura ni en estudios epidemiológicos. Sin embargo, incluir las complicaciones es muy importante para entender la historia natural de la infección y para realizar las estimaciones de costes y el coste-efectividad, porque se consigue

generar información más detallada y precisa sobre los costes de los tratamientos y de sus efectos sobre la infección (Simpson et al., 1994).

d) Tratamientos antirretrovirales

Se construye el modelo con dos opciones de tratamiento: sin tratamiento y con el tratamiento antirretroviral con AZT (Longini et al., 1992), pero sólo cuando los infectados están en el estado VIH+3, VIH+4 o pre-SIDA. Se considera que el tratamiento incrementa las probabilidades de permanecer en el estado activo de dichos estados al reducir a la mitad la probabilidad de transición al siguiente estado y que, por otro lado, disminuyen las probabilidades de morir al 77% de la probabilidad sin tratamiento.

e) Costes

Cada estado de salud de fase no-SIDA tiene asociado un coste que puede incluir las visitas hospitalarias, los tratamientos antirretrovirales con AZT, diagnósticos e incluso los costes de complicaciones. Los costes de la fase SIDA tiene dos comportamiento: 1) el coste mensual de cada complicación y 2) el coste mensual de visitas hospitalarias o de medicamentos.

f) Valor del estado de salud

Hay dos formas de valoración del estado de salud de un infectado:

- Vivo sin tener en cuenta su calidad de vida, donde el valor en todos los estados es 1. En este caso el resultado es igual a la duración del ciclo del modelo que, finalmente, calcula los años de vida desde la infección hasta la muerte o hasta el final de la simulación.
- Vivo teniendo en cuenta su calidad de vida asociada. En los estados VIH+3, VIH+4 y pre-SIDA la calidad de vida tiene el valor de 0,8, en los estados de SIDA tiene el valor de 0,5 y el valor de 1 en los restantes. En este caso se calculan los años ajustados por la calidad de vida.

g) Funcionamiento del modelo

Tal y como se ha mencionado anteriormente, se utilizará el método de Monte Carlo para simular la historia clínica de los infectados de la cohorte y para obtener los resultados requeridos. Para efectuar las simulaciones se ha partido de una cohorte de 5.000 infectados. Como se puede apreciar en la figura 1.13 aparecida anteriormente, la transición de un estado a otro está ilustrada por la dirección de las flechas.

Un individuo infectado pero que no tiene el SIDA entra en el modelo por el primer estado con $>899/\text{mm}^3$ de CD4 (*VIH+I*). Posteriormente, en el periodo de tiempo siguiente, tendrá la probabilidad de hacer transición hacia el estado siguiente de la infección (*VIH+I*) o bien permanece en el estado inicial. Aunque es poco probable, no se descarta la posibilidad de fallecimiento por cualquier causa durante la permanencia en ese estado.

El infectado seguirá moviéndose entre los estados restantes hasta que muera o se termine su simulación. A continuación, se empieza de nuevo la simulación con el siguiente individuo de la cohorte. Y así sucesivamente hasta que el último infectado sale del modelo.

h) Resultados

Se ha estimado el tiempo de supervivencia desde el momento de detección del VIH hasta el diagnóstico del SIDA y la supervivencia desde la detección del virus hasta la muerte, en los dos supuestos que se han mencionado antes. Además se han estimado los años de vida ajustados por calidad (ver tabla 1.6).

	Con tratamiento	Sin tratamiento
Esperanza de vida		
Desde la detección del VIH hasta diagnóstico del SIDA	11,058	5,563
Desde la detección del VIH hasta el fallecimiento	17,490	11,780
Esperanza de vida ajustada por calidad		
Desde la detección del VIH hasta diagnóstico del SIDA	8,816	4,443
Desde la detección del VIH hasta el fallecimiento	16,308	10,770

Tabla 1.6 Los resultados de la simulación del modelo de Markov de 5.000 pacientes infectados con el VIH y el SIDA que se han estimado son: la esperanza de vida (en años) de dichos pacientes con y sin tratamiento y la esperanza de vida (en años) ajustada por calidad

La diferencia en esperanza de vida entre los dos tratamientos refleja la efectividad de un tratamiento respecto al que se utiliza como referencia (*comparator*).

2 Metodología

En este capítulo se define el proceso de planificación aconsejable para llevar a cabo un estudio de simulación para optimizar el diseño de un ensayo clínico. La figura 2.1 muestra la secuencia de pasos necesarios. El elemento central de la realización de un ensayo clínico es el protocolo, que describe los objetivos y las hipótesis, así como todos los detalles de cómo se lleva a cabo un ensayo clínico, incluso el análisis estadístico de los datos (González, 2003). Ya se ha mencionado anteriormente que no se suele integrar el diseño con los costes y la duración de forma explícita.

El enfoque de esta tesis es aplicar los modelos de simulación de estados discretos como método para cuantificar las respuestas de un sistema y manejar situaciones complejas en las que existe incertidumbre. Por otro lado, la utilización de estos modelos es útil para extrapolar los resultados de los ensayos clínicos cuando no es posible la realización de estudios de larga duración debido al coste elevado o bien cuando existe la necesidad de obtener los resultados en un plazo corto de tiempo.

La solución puede ser utilizar información y supuestos de distintas fuentes con el fin de realizar simulaciones basándose en la mejor información posible. En definitiva, el enfoque es ver el diseño del ensayo clínico como un proceso de optimización que, realizado en su momento, permita influir en el diseño, es decir en el protocolo.

Adicionalmente, la simulación puede permitir determinar la imposibilidad o baja probabilidad de que un determinado ensayo clínico termine con éxito, lo que sugeriría la consecuencia de descartar su realización para no incurrir los costes y utilidades. Finalmente, la simulación puede ayudar a tomar decisiones una vez iniciado el ensayo clínico, tales como, interrumpirlo, aumentar su duración, etc.

En base a nuestro análisis y experiencia, la metodología para planificar un modelo válido y creíble tiene que tener los pasos básicos que aparecen a continuación resumidos en la figura 2.1.

A modo de ilustración práctica se incluye un ejemplo de una propuesta para optimizar un ensayo clínico del microbicida en la prevención del VIH en mujeres, realizando durante una estancia en la Universidad de Ohio. Esta propuesta es una planificación real pendiente de ser iniciada, ya que la FDA no ha aprobado la solicitud de inicio del ensayo clínico.

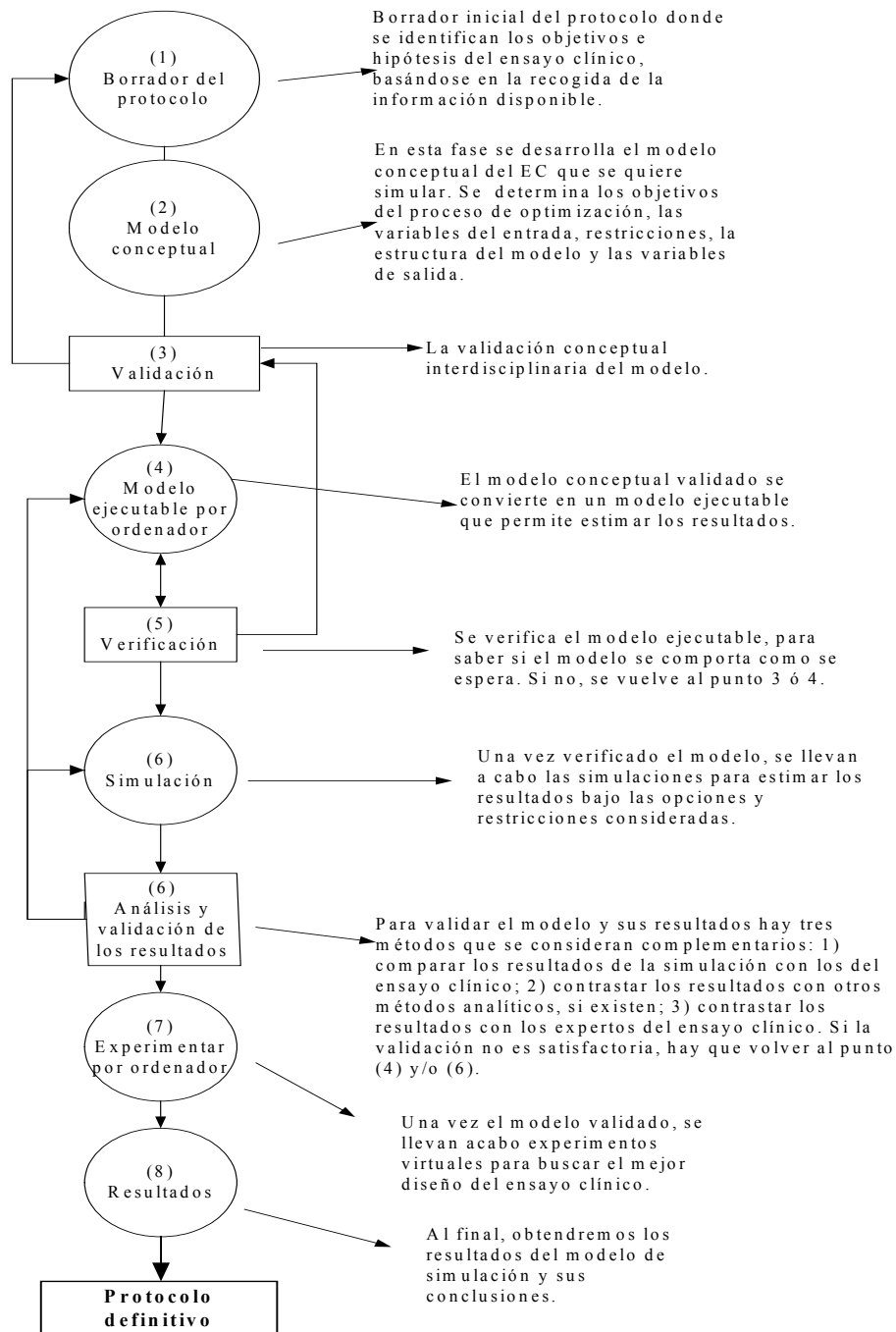


Figura 2.1 Planificación de un proceso de optimización de un ensayo clínico mediante un modelo de simulación

2.1 Planificación para optimizar el diseño de los ensayos clínicos

Un proyecto de simulación para la optimización de ensayos clínicos puede necesitar expertos de distintas disciplinas. En términos generales, el equipo tiene que incluir expertos clínicos, farmacólogos, bioestadísticos, economistas de la salud e ingenieros de simulación.

La utilización de los modelos de optimización del ensayo clínico puede tener lugar en dos fases del diseño con objetivos distintos:

1. Para elaborar el protocolo y decidir la realización o no del ensayo.
2. Para tomar decisiones a lo largo del ensayo clínico. Algunas de estas decisiones podrían ser: terminación del ensayo, si se viera que no se van a obtener los resultados esperados; seguimiento de viabilidad del ensayo clínico; o modificación de algún elemento para garantizar la obtención de resultados (como alargar el tiempo de seguimiento, reducir la tasa de abandonos, incrementar el número de pacientes, etc.).
3. Una vez terminado el ensayo clínico se pueden llevar a cabo análisis retrospectivos para determinar la bondad de las decisiones tomadas y obtener experiencia para evitar futuros errores y manejar la capacidad del diseño.

En general, la planificación formal de un proceso de optimización es la misma. Tal como se muestra en la figura 2.1, los pasos del proceso son los que se detallan a continuación.

2.2 El protocolo del ensayo clínico

La construcción del modelo de simulación puede realizarse en el contexto de elaboración del protocolo. Tener un primer borrador del protocolo es el primer paso para identificar los objetivos, hipótesis y otros parámetros relevantes, así como la recogida de toda la información disponible sobre el futuro diseño del ensayo clínico. Dicha recogida de los datos incluye una combinación de bases de datos externas, datos experimentales propios y opiniones de expertos. La validez y relevancia de la información disponible dependerá de si se construye el modelo a partir de datos existentes de un ensayo clínico similar o si se trata de un ensayo clínico totalmente nuevo del que no existe información alguna o ésta es muy limitada.

2.3 El modelo conceptual de un ensayo clínico

Para la elaboración del modelo conceptual debe definirse de forma explícita el modelo que se utilizará para obtener el mejor diseño en un protocolo definitivo. El modelo conceptual intenta describir de forma clara la formulación y la planificación del todo el estudio, por lo que es la fase en la que se definen los objetivos y la estructura del

modelo de simulación. Una formulación bien definida ahorrará tiempo y dinero y, por consiguiente, acelerará el desarrollo del conjunto del estudio. Tal como hemos dicho en el primer apartado de este capítulo, para conseguir la formulación óptima, se necesita la colaboración de expertos de distintas formaciones y disciplinas.

El modelo conceptual general para la optimización de un ensayo clínico que proponemos en esta tesis consiste en dos sub-modelos: un sub-modelo de reclutamiento de pacientes y de asignación del tratamiento y un sub-modelo de seguimiento que describe la evolución de la variable o variables de proceso del ensayo clínico y las variables finales de respuesta. A continuación, vamos a detallar estos dos sub-modelos.

2.4 Modelo de reclutamiento de pacientes

El sub-modelo de reclutamiento representa el flujo de pacientes desde que se presentan para su evaluación hasta que son incluidos en el ensayo clínico. El objetivo de este sub-modelo es estimar el tiempo total necesario para incluir a todos los pacientes requeridos por el ensayo y el coste que supone dicha inclusión. El tiempo de reclutamiento depende de varios factores que son:

1. Número de pacientes.
2. Número de centros participantes.
3. Llegadas de pacientes a cada centro por periodo de tiempo.
4. Capacidad de los centros para incorporar pacientes.
5. Proporción de pacientes evaluados finalmente incluidos en el estudio.

Puede suponerse que normalmente el número de pacientes reclutados por periodo aumentará si se aumenta el número de centros que participan en el ensayo. Asimismo, el incremento del número de centros hará aumentar algunos costes fijos del ensayo, tales como los de formación y administración.

La modelación de las llegadas puede hacerse tomando el tiempo como variable continua o como variable discreta. En el primer caso, se debe especificar el tiempo entre llegadas mediante una función aleatoria, tal como se hace en los modelos de colas. Si se toma el tiempo como una variable discreta (día, semana) se deberá especificar una función que determine el número de pacientes que llegan en cada periodo.

La adopción de uno u otro supuesto dependerá de diversos factores. Uno de éstos es la disponibilidad de datos empíricos. Si se dispone de información de los tiempos de llegada individuales, se puede estimar una función de cualquiera de los dos tipos considerados. En cambio, si la información disponible se refiere a pacientes que ingresaron en periodos dados, es más difícil calcular una función de llegadas en tiempo continuo. Evidentemente, hay casos en que la utilización del tiempo como variable continua en el modelo de reclutamiento puede ser la opción más adecuada. Por ejemplo,

en el caso de un ensayo clínico en el que se espere una frecuencia de llegadas muy baja en relación a la duración del seguimiento.

En cualquiera de las dos opciones consideradas, la variable de llegadas puede tener un valor único o variable para cada centro. Normalmente, cabe suponer que los centros tengan una capacidad distinta para atraer pacientes a los ensayos, en función de la población cubierta por el centro y por la frecuentación de un determinado tipo de pacientes, que dependerá de la capacidad, especialización del centro y de las características de la población atendida.

La llegada de pacientes puede ser estable en el tiempo o variar a lo largo del ensayo. Por ejemplo, si el ensayo requiere el reclutamiento de pacientes que contraen una enfermedad aguda, como sería el caso de un tratamiento para el infarto agudo del miocardio (IAM), las llegadas seguirán posiblemente una distribución aleatoria con una media constante. En cambio, si se trata de enfermos crónicos, es probable que a medida que aumente el número de pacientes evaluadas, disminuya la población susceptible de participar en el estudio y lo haga también la media de llegadas.

En cualquier caso, ésta es una cuestión empírica, cuya modelación debería reflejar la mejor información disponible al inicio o a lo largo del ensayo.

a) *Función de inclusión*

En un ensayo clínico, la elección de los pacientes se basa en unos criterios de inclusión que pueden incluir la edad, la existencia de co-morbilidad u otras características del individuo. Esto se hace mediante el proceso de criba, que será representado por un proceso probabilístico. Supongamos que en un ensayo clínico multicéntrico los pacientes llegan a los centros. En un primer momento los pacientes están sometidos a la criba y en un segundo momento se incluyen o se excluyen del ensayo dependiendo de una probabilidad de exclusión. Esta probabilidad puede ser constante o puede ser cambiante en los meses de reclutamiento. La figura 2.2 muestra este proceso, donde los pacientes llegan a los centros del ensayo clínico, se someten a una criba y posteriormente se decide si quedan incluidos o no. En el modelo, el proceso de inclusión viene determinado por una probabilidad de transición hacia fuera o hacia dentro del ensayo clínico, es decir, incluir o no incluir.

b) *Función de asignación del tratamiento*

Esta función asigna el tratamiento a los pacientes incluidos en el ensayo. El modelo realiza el proceso de asignación aplicando una probabilidad de transición hacia un tratamiento u otro o bien aplicando una función determinista basada en una condición.

2.5 Modelo de seguimiento

El modelo de seguimiento representa la evolución de las variables del estudio durante el tiempo transcurrido desde el inicio del modelo hasta su finalización. Este modelo viene definido por procesos, cada uno de los cuales realiza una estimación cuantitativa o cualitativa de las variables del estudio. El periodo de seguimiento de un ensayo clínico puede estar determinado por las características de la patología o del tratamiento o por exigencias de la agencia reguladora (en estos casos, no sería una variable del diseño a incluir en el proceso de optimización).

En los casos en que sí pueda modificarse la duración del seguimiento –por ejemplo, si se trata de obtener un determinado volumen de personas-año de seguimiento para estimar la probabilidad de efectos secundarios raros–, la forma de reducirlo es aumentar la capacidad de reclutamiento incrementando el número de centros, lo que reduciría tanto el tiempo de reclutamiento como el tiempo de seguimiento

Parece lógico que ambos utilizan periodos de tiempo de igual duración. Dado que el modelo de seguimiento se enlaza con el de reclutamiento de periodos discretos, probablemente no tendría sentido tener un modelo de reclutamiento que considerase las llegadas en periodos inferiores a los del modelo de seguimiento.

a) Función de progresión de la enfermedad

Esta función relaciona las variables del modelo de seguimiento. Puede ser un modelo tipo procesos de Markov (donde los pacientes se mueven entre los estados del modelo mediante unas probabilidades de transición) o puede ser del tipo donde en cada proceso se mide la variabilidad de la variables del estudio por entidad. En el segundo tipo, la medida de la variabilidad puede ser de esquema Markov (donde el cambio de la variable del ensayo depende solamente del cambio anterior) o esquema no Markov (donde el cambio de la variable del estudio depende de la historia de la variabilidad y concretamente del valor inicial de la variable del ensayo).

b) Función de respuesta

La función de respuesta es la función que determina el valor de las variables finales de respuesta. Por ejemplo, en el caso de una variable continua, puede ser el cambio que se produce en una variable final de respuesta (el cambio en el nivel de colesterol), el tiempo necesario por paciente para incluir todos los pacientes en el ensayo clínico, el tiempo promedio que el paciente está libre de la enfermedad, etc. Estas variables de respuesta pueden ser determinadas individualmente o conjuntamente. Es decir, se puede incluir más de una variable de respuesta en el modelo de simulación.

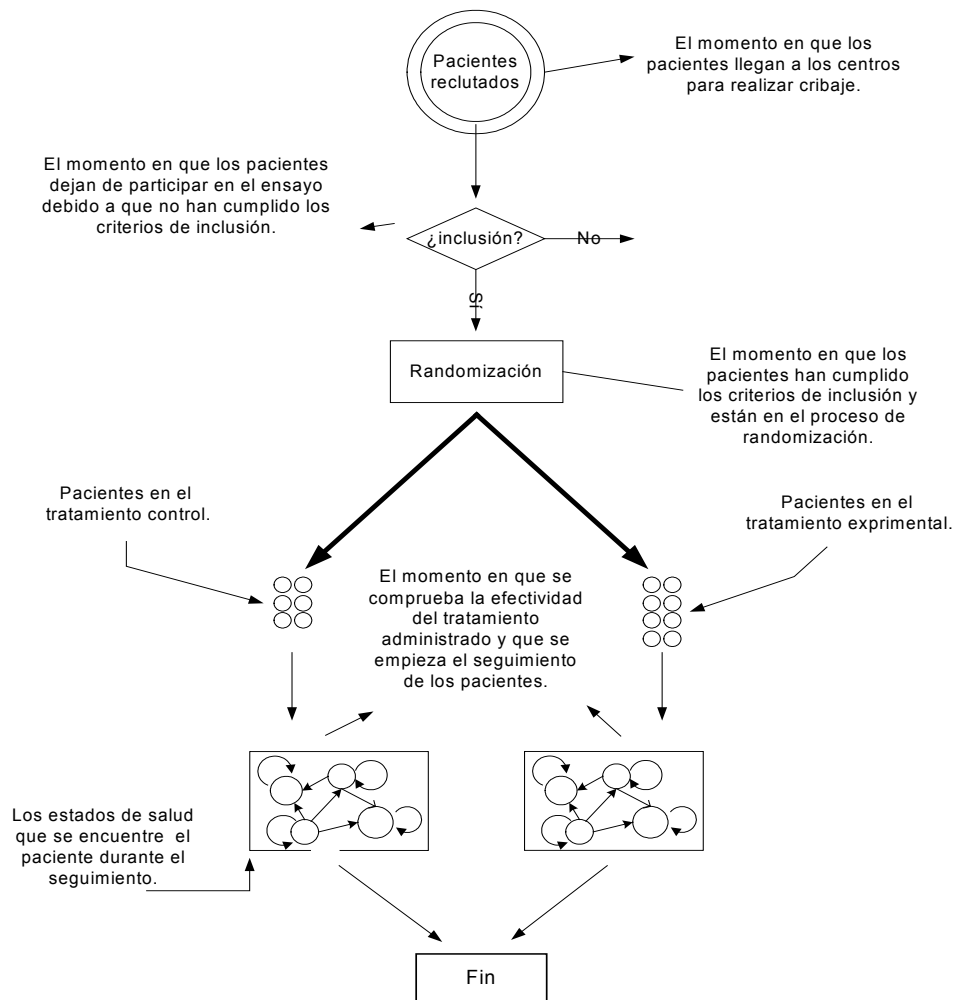


Fig. 2.2 Modelo conceptual del ensayo clínico

2.6 Validación del modelo conceptual

La validación del modelo conceptual es interdisciplinaria y es necesaria para comprobar que los objetivos y las hipótesis se corresponden con los establecidos en el protocolo. Para poner un ejemplo hipotético: el clínico o el farmacólogo serían los responsables de validar el diseño clínico del modelo, así como los datos necesarios para el modelo, el

estadístico validaría el diseño estadístico, el ingeniero de simulación se responsabilizaría de todo el conjunto del desarrollo del modelo de simulación y su verificación y el economista validaría la parte de la optimización económica. Sin embargo, es conveniente que todos los participantes se impliquen en todos los pasos del desarrollo del modelo con el fin de construir un modelo válido.

2.7 Construcción del modelo ejecutable por ordenador

La implementación informática consiste en la transformación y la traducción de todos los componentes del modelo conceptual en un modelo ejecutable por ordenador. Barceló (1996), citando lo que dice Sargent, aclara la diferencia entre el modelo conceptual y el modelo ejecutable:

El modelo conceptual es una representación matemática, lógica o mímica del problema, formulado para un estudio particular, mientras que el modelo computerizado es la implantación del modelo *conceptual* en un ordenador.

Para efectuar dicha transformación, existen tres formas posibles: 1) utilizar lenguajes de programación generales (como el C++) para la construcción de una nueva herramienta, 2) utilizar herramientas de simulación genéricas ya existentes, 3) utilizar programas específicos.

Las diferencias entre ellos se centra básicamente en la flexibilidad, el tiempo y coste. El lenguaje de programación general proporciona más libertad en programar cualquier componente del modelo conceptual. Un lenguaje de simulación permite reducir el tiempo de la programación y es un lenguaje mucho más fácil de manejar que un lenguaje de programación general. Guash et al. (2002, 176) presentan los principales criterios para la evaluación de las herramientas informáticas, en general, y de las herramientas de simulación, en particular. Estos autores aconsejan el uso de las herramientas de simulación con los argumentos siguientes:

Las herramientas de simulación ofrecen los módulos necesarios para programar de forma ágil un modelo, pueden destacarse: generación de números aleatorios que respondan a ciertas funciones de distribución particulares, gestión automatizada del tiempo de simulación, gestión automatizada de las rutinas de tratamiento de los eventos que determinan el comportamiento del sistema, algoritmos de los análisis de los resultados, y generación de informes, entre otros.

La forma óptima de construir el modelo es empezar por una versión sencilla pero creíble, e ir complicándola y ajustándola progresivamente a los objetivos del estudio.

Actualmente existen muchos lenguajes de simulación que se pueden utilizar para la construcción de modelos de estados discretos de Markov y simulación de Monte Carlo, en distintos ámbitos (*Sigma*, *DataTreeAge*, *Smltree*) (Abbas et al., 1996). Para la

construcción de nuestros modelos se ha optado por utilizar el *software* SIGMA para Windows (Schruben, 2003). No obstante, esto no significa que los otros simuladores mencionados anteriormente o otros que puedan existir no sean útiles y aplicables –o incluso mejores– en capacidad y flexibilidad al implementar el modelo. Nuestra elección a la hora de decidimos por este programa se ha basado en el hecho de que éste responde a las necesidades de lo que se pretende programar, sin que necesariamente signifique que es el mejor para construir este tipo de modelos. Actualmente, en el Laboratorio de Cálculo de la Facultad de Informática de Barcelona (LCFIB) ya está iniciado un proyecto de simulación llamado *LeanSim* que pretende lanzar un nuevo simulador amigable y flexible con capacidad de construcción de visualización en realidad virtual y de simulación distribuida (Guash et al., 2003).

2.8 Validación del modelo ejecutable

Si el modelo o la simulación no pueden proporcionar representaciones válidas del ensayo clínico, cualquier conclusión derivada del modelo o de la simulación es probable que sea errónea y puede dar lugar a la toma de decisiones inadecuadas. La validación se puede realizar para todos los modelos y simulaciones sin importar si el ensayo clínico real correspondiente un existe en una cierta forma o será construido en el futuro.

La validación es, pues, el proceso para determinar el grado de representatividad del ensayo clínico real. Un modelo de simulación de un ensayo complejo puede aproximarse al ensayo real pero no puede representarlo totalmente. Tal como apuntan Law et al. (1991) no existe forma de llegar a la validez absoluta del modelo:

There is no completely definitive approach for validating the model of the proposed system. If there were, there might be no need for a simulation model in the first place.

El proceso de validación del modelo puede analizarse según tres enfoques: verificación del modelo, la validación retrospectiva y la validación prospectiva.

2.8.1 Verificación del modelo

Un primer paso de validación es, comprobar que el modelo implementado representa el problema correctamente, incluyendo la ejecución de la simulación y las fórmulas matemáticas. Se realiza con tal fin una simulación lentamente y, se evalúa si todos los componentes del modelo interactúan de la forma que corresponde a lo definido en el modelo conceptual. Por ejemplo, en el proceso de randomización de 100 pacientes en un ensayo clínico paralelo, si el modelo considera que la localización de los pacientes en los grupos de tratamientos es de 1:1, entonces se tendría que comprobar que el modelo asigna 50 pacientes a cada grupo de tratamiento. Law et al. (1991) presentaron varias técnicas para la verificación del modelo de simulación, entre ellas está la

ejecución del modelo bajo diferentes configuraciones y comprobar si producen resultados razonables.

2.8.2 Validación retrospectiva

En caso de que estemos implementando un modelo retrospectivamente, una vez comprobado el funcionamiento del modelo, ejecutamos la simulación hasta llegar al final y obtenemos los resultados de los parámetros de salida. Para validar dichos resultados utilizamos básicamente métodos estadísticos para comprobar si se ajustan a los datos observados. En caso contrario, se ajusta el modelo hasta llegar a los resultados esperados.

Law et al. (1991), Barceló (1996) y Guasch et al. (2002) han presentado varios métodos estadísticos para comparar los datos producidos por el sistema real con los datos producidos por el modelo de simulación. Según ellos, el método más fiable es encontrar el intervalo de confianza que determina la magnitud de la diferencia entre ambos.

2.8.3 Validación prospectiva

Si estamos construyendo un modelo que representa un ensayo clínico que se llevará a cabo en el futuro, no es posible conocer los resultados que replican los resultados del sistema correctamente, por lo que tenemos que comprobar que el modelo tiene la capacidad de predecir los parámetros del modelo. Esto se hace mediante el desarrollo de un modelo de un ensayo clínico ya realizado y, posteriormente, se modifica el modelo para que se aproxime al ensayo clínico propuesto.

Por ejemplo, en un ensayo clínico realizado, si no tenemos suficientes individuos para contrastar la hipótesis de que hay una diferencia significativa entre dos tratamientos, se puede modificar el modelo para que responda a preguntas tales como: ¿cuántos individuos más hacen falta para llegar a dicha diferencia?, ¿cuál sería el coste adicional para probar esta hipótesis?, etc.

En el contexto de la modelación de los ensayos clínicos, Holford et al. (2000) puntualizan que la validación retrospectiva del modelo tiene que venir completada por la validación prospectiva:

Model evaluation should not focus on whether it is the “correct” model, but should ultimately address the predictive performance of the model.

Richter et al. (2002) utilizaron el método de Monte Carlo para modelar los efectos del tratamiento del SIDA y estimar la supervivencia de los pacientes con en un periodo de 15 años. Para validar el modelo compararon la curva de supervivencia predicha por el

modelo con la curva de supervivencia observada antes del tratamiento, sin explicitar los criterios de validación usados, aunque encontraron consistencia entre los dos resultados.

2.9 Ejecución del modelo

El último paso para obtener los resultados de la simulación es la ejecución del modelo. A continuación se describen los dos enfoques de ejecución más utilizados. En el capítulo 3, en el que se aplica la simulación a un caso concreto de ensayo clínico, se describe la mecánica detallada del proceso de ejecución.

Cada ejecución está asociada a un conjunto dado de parámetros del modelo. Al ejecutar el modelo con el método de Monte Carlo, cada réplica dará normalmente un resultado diferente debido a la aleatoriedad del método. En realidad, como el método de Monte Carlo no es estrictamente aleatorio, sino pseudoaleatorio, es posible repetir los resultados de una réplica, haciendo que el programa genere la misma secuencia de números. Esta opción del programa informático es útil cuando se ejecuta el modelo para hacer análisis de sensibilidad, en los que el objetivo es observar el efecto de un cambio de una o más variables de entrada y, en general, cuando es conveniente eliminar el componente aleatorio. Esta opción se ha utilizado en la parte de optimización económica del capítulo 3.

Los dos enfoques más utilizados en la literatura para ejecutar un modelo de simulación son los denominados enfoque de convergencia, también llamado del estado estacionario y el enfoque de réplicas (o repetición) (Law y Kelton, 1999).

- 1) El enfoque de convergencia se basa en ejecutar la simulación aumentando el número de individuos hasta lograr reducir la variabilidad de una variable de resultado por debajo de un valor específico (convergencia). Cada ejecución consiste en una réplica. Este enfoque ha sido el utilizado en el capítulo 3 para la validación del modelo.
- 2) El enfoque de réplicas se basa en ejecutar la simulación repetidas veces (cada ejecución consta de múltiples réplicas) con un número preestablecido de individuos en cada de réplica. Cada réplica puede considerarse un ensayo clínico virtual; a partir de los resultados se calcula el número de éxitos y fracasos, lo que permite estimar potencia estadística. La publicación más reciente que aborda estos métodos es la de Guash et al. (2002), donde los autores presentan las distintas formulaciones para calcular el número de réplicas necesarias para obtener una precisión específica de una o más variables finales de respuesta. Por ejemplo, en el caso de un ensayo clínico, si interesa calcular el tiempo medio de reclutamiento de n pacientes por el ensayo, se efectúan k réplicas iniciales de la

simulación (por ejemplo, 20) y se calculan las K veces necesarias, utilizando la fórmula siguiente:

$$K = k \left[\frac{(g/2)}{\gamma} \right]^2 \quad (2.1)$$

Donde:

- K : es el número necesario de réplicas.
- k : es el número de réplicas realizado.
- g : es el semi-intervalo de confianza de la variable final de respuesta.
- γ : es la precisión requerida y especificada según los criterios del estudio.

Por ejemplo, si $g = 0,1$; $k = 20$ y la precisión requerida = 0,05; entonces $K = 80$.

Para estimar el número de réplicas necesarias de la simulación para una variable discreta o cualitativa (éxito y fracaso) se utiliza la fórmula (2.2).

$$K = k \left[\frac{(g)}{\gamma} \right]^2, \quad g = 1,96 \cdot \sqrt{(\text{var}(1-p))} \quad (2.2)$$

Donde:

- K : es el número necesario de réplicas.
- k : es el número de réplicas realizado.
- g : es el semi-intervalo de confianza de la variable final de respuesta.
- γ : es la precisión específica requerida.
- p : es la probabilidad fracaso

El método más utilizado es el método de réplicas por su sencillez y por su aplicabilidad en situaciones en que los métodos estadísticos clásicos no son aplicables como, por ejemplo, cuando las observaciones del sistema no son independientes ni idénticamente distribuidas. Según Law et al. (1991), la mayoría de los sistemas del mundo real no son estacionarios.

3 Resultados

El objetivo de este capítulo es construir, validar y seleccionar un modelo estadístico cuyos resultados se ajusten lo mejor posible a los resultados del ensayo clínico de lipodistrofia en tratamiento con antiretrovirales (ARV) que se describe más adelante. A continuación, se aplican los modelos para la optimización del diseño de un ensayo clínico futuro.

Los parámetros del modelo estadístico se utilizan más adelante para especificar el modelo de simulación. Puede construirse más de un modelo que represente un determinado ensayo clínico, pero no todos los modelos se ajustarán de forma igualmente aceptable a los datos de dicho ensayo clínico. Por ello, vamos a investigar distintos modelos, comparándolos para encontrar el modelo que mejor reproduzca los datos reales. En esta primera aplicación no se van a incluir los abandonos del ensayo aunque, dada su importancia, se van a considerar en la sección de la optimización.

En capítulo está estructurado en dos partes principales que son las siguientes:

1. Validación de los modelos estadísticos y selección del modelo que mejor reproduce los resultados del ensayo clínico. Esta tarea seguirá los pasos que se detallan a continuación:

- a) Explicación del método y el material utilizados, que incluyen un análisis descriptivo de los datos del ensayo clínico, construcción de diferentes modelos estadísticos para la evolución de la enfermedad, criterios de validación de los modelos, criterios para la selección del modelo que mejor reproduce los resultados del ensayo clínico.
- b) Ejecución larga de 10.000 simulaciones por modelo.
- c) Presentación de los resultados de las simulaciones.
- d) Comparación de los resultados del ensayo clínico y los resultados de la simulación.

2. Optimización. Esta fase seguirá los pasos que se detallan a continuación:

- a) Se ejecuta el mejor modelo seleccionado para determinar la variable final de respuesta más eficiente.
- b) Se ejecuta el mismo modelo para la optimización de un nuevo ensayo hipotético de lipodistrofia con el tratamiento antirretroviral.
- c) Se introducen los resultados de la optimización y se selecciona el diseño que tiene el coste más bajo.

3.1 Validación y selección

3.1.1 Descripción del ensayo clínico

El ensayo clínico sobre lipodistrofia en el tratamiento con antirretrovirales fue un ensayo clínico prospectivo, abierto, aleatorizado y multicéntrico para el estudio de los cambios en la distribución de la grasa corporal en la lipodistrofia asociada al tratamiento con inhibidores de la proteasa (IP) en pacientes infectados por el VIH. En concreto, se pretende valorar la eficacia de la sustitución de los inhibidores de la proteasa por otras combinaciones de tratamiento antirretroviral para el control de la lipodistrofia.

Las características de los participantes eran las siguientes: pacientes de cualquier género y edad, con infección por el VIH, diagnosticados de síndrome de lipodistrofia asociada al tratamiento con IP, CD4 > 100 células / mm³ y carga vírica indetectable (mediante el método utilizado en cada centro, siempre <500 copias/ml) durante más de 6 meses.

El tamaño de la muestra previsto para el estudio era de un total de 98 pacientes, 49 en cada grupo de tratamiento. El periodo previsto para la inclusión de los 98 pacientes era de 6 meses, pero en realidad, se tardaron 12 meses para completar el reclutamiento. La duración prevista del seguimiento era de 12 meses para cada paciente. Cada 3 meses se registró su nivel de colesterol. Con 49 pacientes en cada grupo de tratamiento, se esperaba una diferencia del 40% en la proporción de pacientes que mejorarían su lipodistrofia al cambiar el tratamiento con el inhibidor de la proteasa administrado junto a dos análogos de nucleósidos por nevirapina, didanosina y otro análogo de nucleósidos. Para obtener información más detallada sobre el ensayo clínico, se puede consultar el protocolo del ensayo que se encuentra en el anexo 3.

3.1.2 Datos

Los datos originales fueron facilitados por el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (ver listado 3.1, apéndice 1 al final de este capítulo).

1) Todos los pacientes

Al final de este capítulo, en el listado 1 del apéndice 1, se proporciona la información de todos los pacientes seleccionados inicialmente, de los cuales algunos no acabaron el ensayo y otros no hicieron todas las visitas.

En la tabla 3.1 se encuentra una estimación de la media y de la desviación típica del nivel de colesterol por cada visita y tratamiento.

Visitas	Tto. nuevo (n = 49)		Tto. control (n = 49)	
	Media	DE	Media	DE
V0	224,74	44,92	216,60	49,42
V1	212,30	49,46	219,46	45,87
V2	215,58	45,21	214,34	46,66
V3	218,94	39,95	217,12	48,49
V4	214,50	44,98	209,69	49,51

Tabla 3.1 Descripción de la muestra, media y desviación típica

En la figura 3.1 se presenta el gráfico de la evolución media del nivel del colesterol por los dos tratamientos, que es similar en ambos tratamientos.

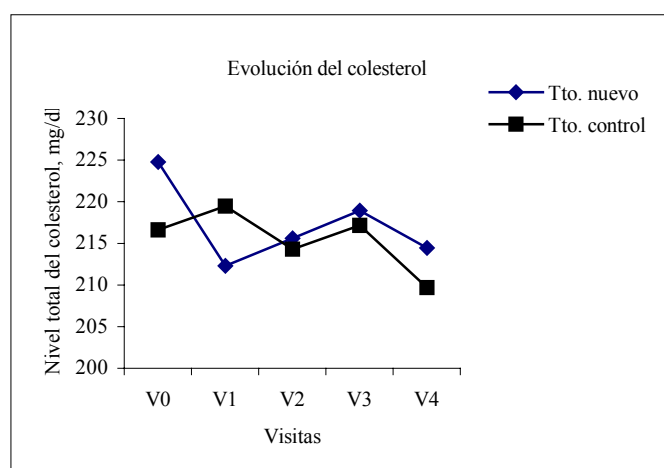


Fig. 3.1 Evolución de las medias del nivel de colesterol del ensayo clínico (los datos corresponden a los de la tabla 3.1)

2) Pacientes con todas las visitas del ensayo

Los pacientes que no cumplieron el seguimiento integrante fueron eliminados de la muestra en el tratamiento control (C) y en el tratamiento nuevo (N), porque se consideraba solamente los pacientes que tenían cuatro visitas (ver listado 2, apéndice 2 al final de este capítulo). Otro paciente en el tratamiento control se eliminó porque contenía una observación rara en el último periodo de seguimiento (ver listado 1, apéndice 1, paciente 34).

En la tabla 3.2 se muestran todos los resultados del nivel de colesterol en todas las visitas por pacientes realizadas en el ensayo clínico para los pacientes que realizaron las cuatro visitas previstas. Se observa que existe una variabilidad sustancial entre los individuos.

La representación gráfica del nivel de colesterol (NC, mg/dl) individual se muestran en la figura 3.2 para los dos tratamientos *N* y *C*.

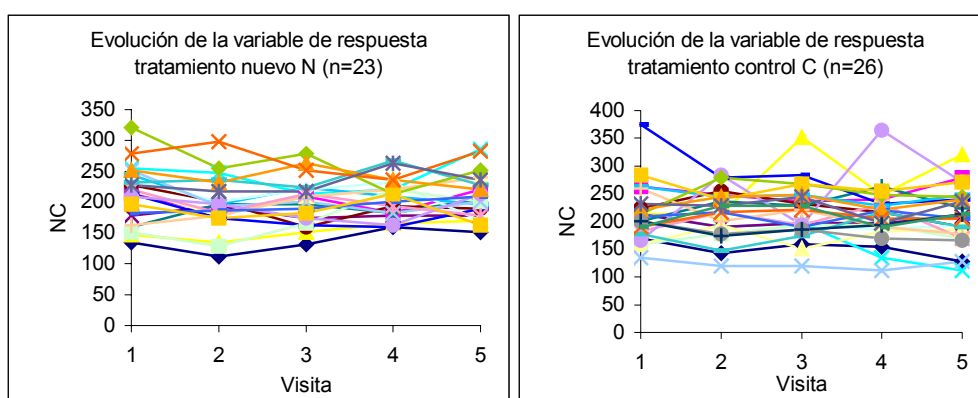


Figura 3.2 Evolución de la variable de respuesta

En la tabla 3.2 se han resumido los mismos resultados de la tabla 3.1, pero en esta ocasión sólo para los casos con todas las visitas.

Visitas	N (n = 23)		C (n = 26)	
	Media	DE	Media	DE
V0	213.74	44.43	211.65	47.62
V1	195.48	40.37	213.85	41.00
V2	200.96	35.12	215.81	46.24
V3	204.91	30.30	211.23	46.74
V4	209.70	34.90	208.88	48.31

Tabla 3.2 Descripción de la muestra, media y desviación típica

En la figura 3.3 se muestra la evolución de las medias del nivel de colesterol para los dos tratamientos. En la primera visita, vemos que el nivel del colesterol en el tratamiento nuevo baja pero vuelve a subir en las visitas posteriores de forma lineal hasta llegar, aproximadamente, al mismo nivel basal. Mientras que en el tratamiento

control se mantiene hasta la última visita y vemos que en la última visita el efecto de los dos tratamientos son equivalentes.

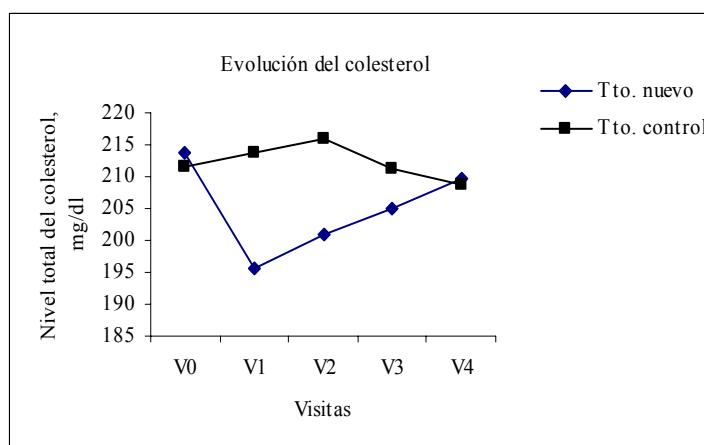


Fig. 3.3 Evolución de las medias del nivel de colesterol del ensayo clínico para los datos completos (los datos corresponden a los de la tabla 3.2)

Se ha utilizado un paquete estadístico estándar para realizar un análisis de Anova de orden 2, del cual se ha observado que hay una variabilidad significativa entre pacientes, pero no entre visitas. Los resultados del análisis son los siguientes:

Two-way ANOVA: colest versus visita, pat

Analysis of Variance for colest

Source	DF	SS	MS	F	P
Visita	4	1370	343	0.47	0.757
pat	48	303916	6332	8.71	0.000
Error	192	139580	727		
Total	244	444866			

En la figura 3.4 podemos observar que el modelo de varianza se ajusta bien a los datos reales del colesterol, los residuales tienen una distribución normal con una media 0 y varianza, ya que el gráfico de la distribución de la probabilidad y el histograma de residuos demuestran esta propiedad.

Ello justifica el uso de la distribución normal de la variabilidad en los modelos estadísticos construidos más adelante.

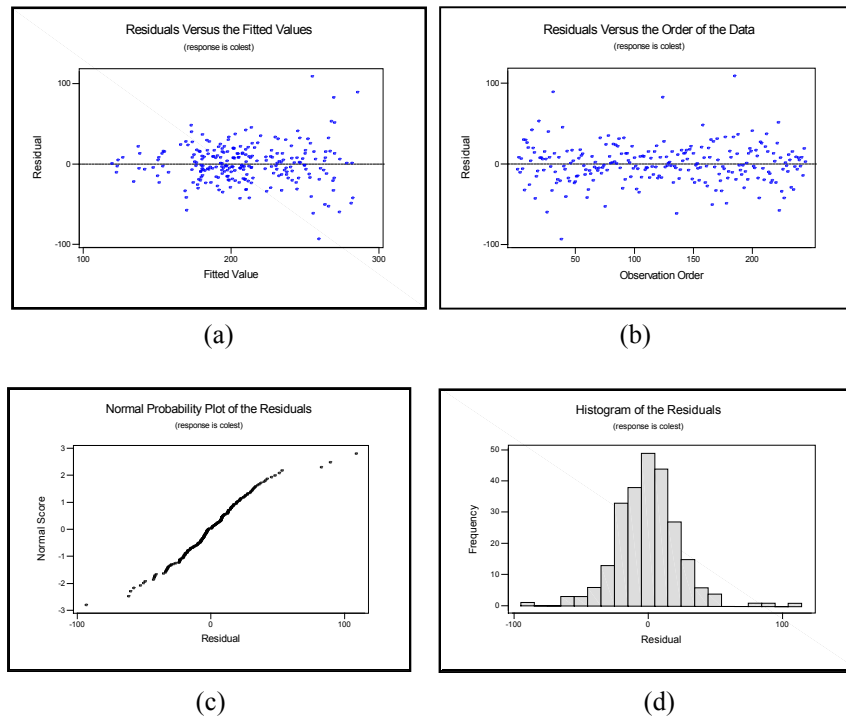


Fig. 3.4 Análisis de la varianza

3.1.3 Construcción del modelo

A partir de los datos de los ensayos clínicos se han construido y analizado cinco modelos distintos. Los modelos generan datos del nivel del colesterol en los pacientes con el SIDA en las 4 visitas del ensayo. El modelo general está ilustrado en la figura 3.5.

Cada tratamiento cuenta con cuatro visitas de seguimiento después de la visita basal, en cada visita se aplica el modelo estadístico con el fin de estimar el nivel de colesterol correspondiente a cada paciente que entra en el ensayo clínico virtual resultante del modelo de simulación. En la próxima sección se explicarán los modelos estadísticos aplicados con detalle.

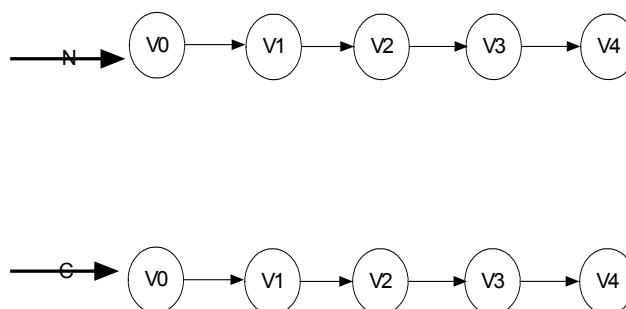


Fig. 3.5 Modelo del ensayo clínico

3.1.3.1 Modelo de varianza de efectos mixtos, MVEM

El modelo de varianza de efectos mixtos es un candidato posible que se considera en este trabajo para describir la evolución del nivel de colesterol de los participantes en el ensayo clínico. A diferencia de los modelos explicados anteriormente, el paso de los individuos dentro del modelo no se basa en las probabilidades de transición ni en ninguna condición, sino que el estado de salud de los individuos es una variable continua y va cambiando en periodos discretos.

El modelo base considera una distribución que identifica la variabilidad entre individuos con media 0 y varianza σ_{θ}^2 en la visita basal. Esta varianza se mantiene constante a lo largo de los periodos de seguimiento. Además identificamos una variabilidad intra-individuos con media 0 y varianza σ_{ϵ}^2 . Esta varianza representa un efecto aleatorio a lo largo de los periodos del seguimiento. La media puede ser constante o cambiante durante el tiempo transcurrido desde la visita basal hasta la última visita del seguimiento.

Hemos construido este modelo con diferentes modalidades que vamos a explicar a continuación.

I MVEM con variabilidad igual para los dos grupos

El modelo considera que los dos grupos de tratamiento tienen la misma variabilidad tanto entre individuos como intra-individuos, $\sigma_{\theta}^2 = \sigma_{\epsilon}^2$, y esta variabilidad es constante a lo largo de los periodos de seguimiento. Este modelo lo denominamos MVC.

El modelo propuesto que representa estas características es el siguiente (ver figura 3.6):

$$Y_{ijT} = \mu_{jT} + \theta + \varepsilon \quad (3.1)$$

Donde:

Y_{ijT} : es el nivel del colesterol para el individuo i , en la visita j con el tratamiento T .

μ_{jT} : es la media del colesterol en la visita j con el tratamiento T .

θ : es el termino de variabilidad entre-individuos con media 0 y varianza σ_{θ}^2 .

ε : término de variabilidad intra-individuos con media 0 y varianza σ_{ε}^2 .

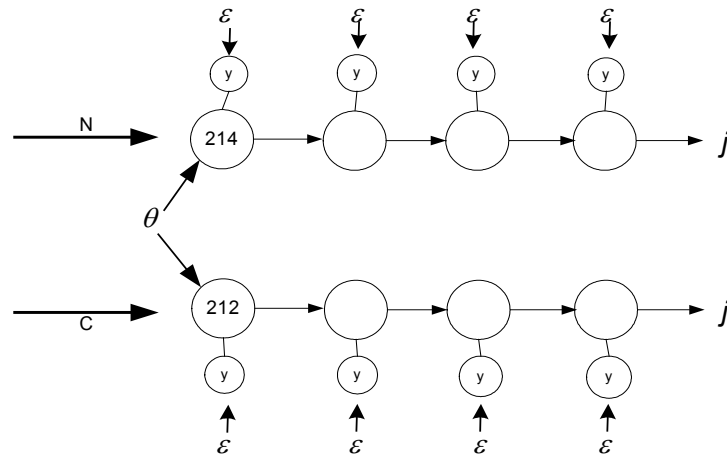


Fig. 3.6 MVEM con variabilidad igual para los dos grupos (MVC)

II MVEM con variabilidad diferente para los dos grupos

Este modelo se diferencia del modelo anterior en que la variabilidad entre individuos y intra individuos es diferente en cada tratamiento, $\sigma_{\theta}^2 < \sigma_{\varepsilon}^2$, pero la variabilidad intra individuos se mantiene constante a lo largo de los periodos del seguimiento. La representación del modelo, que llamaremos MVS, se convierte en la siguiente:

$$Y_{ijT} = \mu_{jT} + \theta_T + \varepsilon_T \quad (3.2)$$

Donde:

Y_{ijT} : es el nivel del colesterol para el individuo i y en la visita j con el tratamiento T .

μ_{jT} : es la media del colesterol en la visita j con el tratamiento T .

θ_T : es el término de variabilidad entre-individuos con media 0 y varianza σ_θ^2 con el tratamiento T .

ε_T : término de variabilidad intra-individuos con media 0 y varianza σ_ε^2 con el tratamiento T .

El modelo está presentado gráficamente en la figura 3.7.

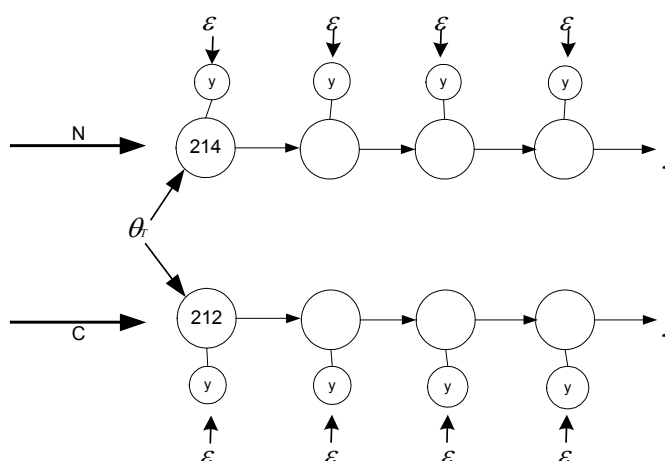


Fig. 3.7 MVEM con variabilidad diferente para los dos grupos (MVS)

III MVEM con variabilidad decreciente linealmente en el tiempo

Este modelo modifica el anterior, en que la variabilidad intra individuos es decreciente de forma lineal. Este modelo lo dominamos MVDL.

$$Y_{ijT} = \mu_{jT} + \theta_T + \varepsilon_T \quad (3.3)$$

Donde:

Y_{ijT} : es el nivel del colesterol para el individuo i en la visita j con el tratamiento T .

μ_{jT} : es la media del colesterol en la visita j con el tratamiento T .

θ_T : es el término de variabilidad entre-individuos con media 0 y varianza σ_θ^2 con el tratamiento T .

ε_T : término de variabilidad intra-individuos con media 0 y varianza $\sigma_\varepsilon^2 \cdot \beta_T^j$ con el tratamiento T .

IV MVEM con variabilidad decreciente exponencialmente en el tiempo

Este modelo modifica el modelo anterior en que la variabilidad intra-individuos es decreciente de forma exponencial. Este modelo lo dominamos MVDE.

$$Y_{ijT} = \mu_{jT} + \theta_T + \varepsilon_T \quad (3.4)$$

Donde:

Y_{ijT} : es el nivel del colesterol para el individuo i en la visita j con el tratamiento T .

μ_{jT} : es la media del colesterol en la visita j con el tratamiento T .

θ_T : es el término de variabilidad entre-individuos con media 0 y varianza σ_θ^2 con el tratamiento T .

ε_T : término de variabilidad intra-individuos con media 0 y varianza $\sigma_\varepsilon^2 \cdot e^{-hj}$.

V MVEM con variabilidad cambiante en el tiempo

El quinto modelo es igual que el anterior pero la variabilidad entra individuos es dependiente de la visita del seguimiento. La fórmula 3.5 lo representa. Este modelo lo dominamos MVCN (ver figura 3.8).

$$Y_{ijT} = \mu_{jT} + \beta_{jT} \theta_T + \varepsilon_{ijT} \quad (3.5)$$

Donde:

Y_{ijT} : es el nivel del colesterol para el individuo i en la visita j con el tratamiento T .

μ_{jT} : es la media del colesterol en la visita j con el tratamiento T .

β_{jT} : es un coeficiente en la visita j con el tratamiento T .

θ_T : es el término de variabilidad entre-individuos con media 0 y varianza σ_θ^2 con el tratamiento T .

ε_{ijT} : es el término de variabilidad intra-individuos con media 0 y varianza σ_ε^2 en la visita j con el tratamiento T .

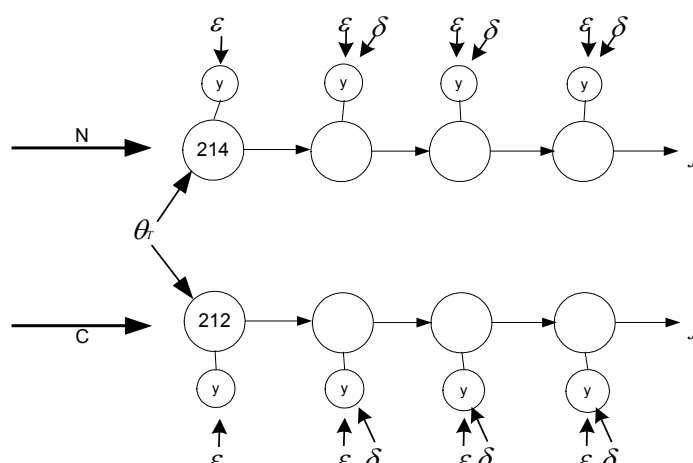


Figura 3.8 MVEM con variabilidad cambiante en el tiempo $\delta = \beta_{jT} \cdot \theta_T$ (MVCN)

3.1.3.2 Modelo de auto regresión (MAR)

A diferencia del modelo MVEM que este modelo pretende describir el nivel de colesterol dependiendo solamente de la visita anterior, siguiendo un esquema de Markov⁹:

⁹ Este modelo se ha estudiado anteriormente en la ponencia presentada por el autor en la conferencia de la Asociación Latina para el Análisis de los Sistemas de Salud (ALASS), celebrada del 26 al 28 de septiembre de 2002 en Toledo, la cual puede encontrarse en el anexo 3. El problema de este modelo es que se hereda el error de la visita anterior y, por lo tanto, la variabilidad en las visitas siguientes aumenta.

$$Y_{i, j+1, T} = \beta_{1, j, T} + \beta_{2, j, T} Y_{i, j, T} + \varepsilon_{i, j, T} \quad (3.6)$$

Donde:

$Y_{i, j+1, T}$: es el nivel de colesterol de i paciente, $j+1$ visita con el tratamiento T .

$\beta_{1, j, T}$: es el coeficiente de la visita j con el tratamiento T .

$\beta_{2, j, T}$: es el coeficiente de la tendencia de la recta de la regresión de la visita j con el tratamiento T .

$\varepsilon_{i, j, T}$: es el error estadístico de media 0 y de varianza σ^2 de la visita j con el tratamiento T .

3.1.4 Variables finales de respuesta

Para la validación de nuestro modelo, se han elegido tres variables finales de respuesta que son:

L. Nivel de colesterol en la última visita. Las dos fórmulas siguientes representan la media y la desviación típica de estas variables finales de respuesta, respectivamente:

$$\bar{L} = \frac{\sum_1^i L_i}{i} \quad (3.7)$$

$$\sigma_L = \sqrt{\frac{i \sum L^2 - (\sum L)^2}{i(i-1)}} \quad (3.8)$$

Donde:

\bar{L} es la media del nivel de colesterol de la última visita, y i , el número de individuos evaluados.

C. Cambio medio desde el nivel basal de colesterol en la última visita en relación al nivel basal. Esto cuantifica el beneficio acumulado del tratamiento al final del ensayo clínico, ignorando cualquier cambio

intermedio. Las dos fórmulas siguientes representan la media y la desviación típica de estas variables finales de respuesta, respectivamente:

$$\bar{x}_C = \frac{\sum_1^i y_{i,j>0} - y_{i,j=0}}{i} \quad (3.9)$$

$$\sigma_C = \sqrt{\frac{i \sum x_C^2 - (\sum x_C)^2}{i(i-1)}} \quad (3.10)$$

M. Cambio promedio desde el nivel basal de colesterol. Cuantifica el beneficio medio obtenido en un periodo de tiempo entre visitas de seguimiento. Las dos fórmulas siguientes representan la media y la desviación típica de estas variables finales de respuesta, respectivamente:

$$\bar{x}_M = \frac{\sum_1^i \frac{\sum_1^j y_j}{j} - y_{j=0}}{i} \quad (3.11)$$

$$\sigma_M = \sqrt{\frac{i \sum x_M^2 - (\sum x_M)^2}{i(i-1)}} \quad (3.12)$$

3.1.5 Criterios de validación y de selección

Partimos de la hipótesis de que los datos del ensayo clínico son buenos y suficientes. Esta tarea se basa en la selección del modelo estadístico que mejor reproduce los datos reales del ensayo clínico. El mejor modelo es aquél que tiene mejor ajuste de la diferencia entre los datos reales y los datos simulados. Evidentemente, encontrar un modelo que reproduzca exactamente los datos reales del ensayo clínico es algo imposible.

En la literatura científica, la validación de los resultados del modelo se suele basar en la comparación entre estos resultados y los resultados del mundo real. Para realizar

dicha comparación, por regla general, se utilizan pruebas de hipótesis o los intervalos de confianza (Law y Kelton, 1999; Guasch et al., 2002).

En este trabajo nosotros proponemos un nuevo criterio que, aunque no lo hemos encontrado documentado, nos parece muy adecuado para el tema que nos ocupa. En una primera aproximación, el criterio de validación del modelo consiste en que las diferencias entre al menos una de las variables finales de respuesta del modelo y la correspondiente del ensayo clínico en términos de las medias tipificadas y las desviaciones típicas relativas tienen que estar por debajo del 10%. La representación matemática de los criterios son los siguientes, en función de la variable final de respuesta:

$$DSM = \bar{x}_{r_o} - \bar{x}_{r_s} \quad (3.13)$$

$$DST = \frac{\bar{x}_{r_o} - \bar{x}_{r_s}}{\sigma_{r_o}} < 10\% \quad (3.14)$$

$$DSD = \sigma_{r_o} - \sigma_{r_s} \quad (3.15)$$

$$DSR = \frac{\sigma_{r_o} - \sigma_{r_s}}{\sigma_{r_o}} < 10\% \quad (3.16)$$

Un segundo criterio de validación sería reducir las diferencias mencionadas más arriba hasta que éstas fueran iguales o se encontraran por debajo del 1%.

Una vez validados los modelos, procedemos a seleccionar el mejor modelo de entre todos los modelos posibles. Con este fin se han definido las dos condiciones siguientes:

- El mejor modelo estadístico tiene que reproducir simultáneamente todas las variables finales de respuesta basándose en el primer criterio de validación mencionado más arriba.
- El mejor modelo estadístico tiene que ser un modelo lo más simple posible que permita representar los resultados del ensayo clínico con el mínimo de parámetros posibles con la máxima flexibilidad.

3.1.6 Ejecución del modelo

Cuando se ejecuta el modelo, los pacientes entran en él uno por uno, cuando sale el primero se procede al siguiente.

En la visita basal se identifica el nivel basal de la variable del estudio del paciente, en la siguiente visita se evalúa el cambio de la variable aplicando el modelo que aparece en la visita actual. Así hasta la última visita del modelo.

Para estimar los resultados del modelo, hemos realizado una larga ejecución de 10.000 simulaciones por modelo, cada simulación representa el resultado de un paciente para las cuatro variables finales de respuesta.

A partir de todas las simulaciones se han estimado los promedios y los desviaciones tipificadas (*L*, *C*, *M*). La tabla siguiente presenta una muestra de los primeros 20 simulaciones que genera el modelo de simulación.

Paciente	N (n = 10.000)					C (n = 10.000)				
	V0	V1	V2	V3	V4	V0	V1	V2	V3	V4
1	297,728	215,777	239,247	209,853	218,993	196,371	226,186	282,503	287,851	285,893
2	197,658	162,678	179,471	188,301	191,821	221,558	276,713	251,143	236,954	209,039
3	217,648	211,877	202,667	216,19	170,092	177,579	292,422	254,75	189,006	232,208
4	212,028	163,297	206,361	190,107	207,83	144,585	132,852	137,253	99,267	193,197
5	177,346	154,786	193,862	203,076	176,5	214,055	259,062	209,813	240,863	225,331
6	253,466	177,088	192,008	180,193	186,82	181,143	232,019	204,875	185,216	185,303
7	286,526	204,017	232,324	209,26	247,49	248,15	187,5	144,922	234,056	182,343
8	225,043	189,121	168,386	209,174	194,394	231,55	211,241	192,527	221,203	231,564
9	246,563	161,058	211,622	152,213	194,535	263,467	171,06	268,2	232,566	239,533
10	255,334	210,708	180,379	215,71	244,736	128,462	214,664	195,858	186,634	211,616
11	228,07	194,906	243,957	199,729	234,133	246,461	143,622	82,254	159,013	179,917
12	237,201	198,824	274,935	203,156	249,518	211,546	179,057	176,796	147,675	117,457
13	222,246	197,744	168,19	230,227	220,163	247,068	161,375	217,151	269,291	172,233
14	194,549	133,523	156,484	178,726	189,745	234,289	175,979	215,101	170,533	220,609
15	172,811	154,82	148,519	243,384	208,611	231,669	271,241	244,384	287,116	207,651
16	200,058	196,237	158,225	140,493	156,31	213,307	205,355	166,641	267,175	165,772
17	243,373	199,026	267,535	174,875	234,545	225,646	204,636	171,666	155,082	225,949
18	200,924	193,805	230,896	192,217	194,545	193,064	225,867	185,186	203,474	139,685
19	236,729	238,931	245,099	256,582	212,746	172,442	264,933	195,097	277,217	270,04
20	280,051	253,986	234,674	214,034	242,152	198,702	229,602	266,298	161,566	167,326
Media	213,83	194,64	200,77	205,24	210,26	211,85	213,69	215,96	211,00	208,94
DT*	36,54	36,88	36,87	36,90	37,01	48,23	48,10	47,61	48,20	48,27

Tabla 3.8 Datos generados por el modelo de simulación. * desviación típica

3.1.7 Resultados de la validación

En las tablas 3.9, se muestran los resultados de la simulación de los modelos MVC, MVS, MVDL, MVDE en función de las variables finales de respuesta consideradas. Estos resultados representan los promedios del nivel de colesterol y la desviación típica de las 10.000 simulaciones resultantes de cada modelo.

	Medias								Variabilidad							
	MVC		MVS		MVDL		MVDE		MVC		MVS		MVDL		MVDE	
	N	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N	C	N	C
L	210,58	209,71	210,26	208,94	210,18	208,96	210,31	208,49	43,13	43,10	37,01	48,27	33,53	47,13	35,71	49,16
C	-4,03	-3,62	-3,57	-2,91	-3,65	-2,90	-4,48	-3,22	42,24	42,24	38,40	50,98	35,07	48,59	36,84	50,32
M	-10,79	0,08	-11,10	0,55	-11,13	0,56	-11,78	0,70	33,58	33,45	30,53	40,07	29,99	39,70	29,91	40,38

Tabla 3.9 Resultados de 10.000 simulaciones para el tratamiento nuevo (N) y el tratamiento control (C)

En la tablas 3.10, se presenta los datos de simulación ajustados a los datos reales del ensayo clínico para las tres variables finales de respuesta L, C, M. Se observa que en todos los modelos menos el modelo MVC, las medias tipificadas y las desviaciones típicas relativas están por debajo del 10% de la variabilidad observada.

	MVC				MVS				MVDL				MVDE			
	Medias		Variabilidad		Medias		Variabilidad		Medias		Variabilidad		Medias		Variabilidad	
	DSM	DST	DSD	DSR	DSM	DST	DSD	DSR	DSM	DST	DSD	DSR	DSM	DST	DSD	DSR
L	0,856	0,021	6,720	0,172	0,307	0,009	1,075	0,031	0,279	0,008	1,272	0,032	0,503	0,013	0,830	0,020
C	0,432	0,009	6,283	0,139	0,306	0,008	0,501	0,012	0,262	0,007	2,359	0,056	0,446	0,010	0,615	0,016
M	0,446	0,012	7,161	0,198	0,179	0,005	2,327	0,067	0,190	0,005	2,240	0,062	0,448	0,015	1,865	0,052

Tabla 3.10 Validación de los modelos estadísticos. Datos reales vs. datos simulados de todos los pacientes

Los resultados del MVCN (tablas 3.11, 3.12) se ajustan aún más y están inferiores o iguales al 1%, aproximadamente, para todas las variables finales de respuesta, lo cual implica que el MVCN se aproxima más a los datos reales que los modelos anteriores.

	Medias		Variabilidad	
	N	C	N	C
L	210,05	208,67	35,32	48,12
C	-4,69	-3,68	37,99	50,48
M	-11,68	0,04	28,44	42,20

Tabla 3.11 Resultados de las medias y las desviaciones típicas derivados de la simulación para el Modelo (MVCN)

	Medias		Variabilidad	
	DSM	DST	DSD	DSR
L	0,288	0,007	0,304	0,008
C	0,777	0,018	0,044	0,001
M	0,724	0,021	0,219	0,005

Tabla 3.12 Validación del modelo MVCM según el segundo criterio, resultados de 10.000 simulaciones

3.1.8 Resultados de la selección

Tenemos cinco modelos y nuestro objetivo en este momento es seleccionar el modelo que mejor ajustan los datos simulados a los datos reales bajo nuestro criterio. Tal y como hemos visto, se realizó el cálculo de los resultados en cuatro variables de respuesta (*L*, *C*, *M*) para los cuatro modelos. Hemos realizado la validación de los resultados de los modelos en un 10% de variabilidad y hemos observado que el modelo MVC no se ha alcanzado este ajuste para todos los puntos de respuesta que hemos considerado.

Se ha hecho un gráfico que representa la variabilidad aparece en la tabla 3.10 para cada variable de respuesta. Este gráfico se muestra en la figura 3.9. Se observa que la variabilidad relativa, DSR para los modelos MVC, MVDL y MVDE está por debajo del 10% en todas las variables finales de respuesta simultáneamente. Mientras en el modelo MVC, ninguna de ellas cumple el criterio de validación. El modelo MVCN aparece en la zona por debajo del 1%.

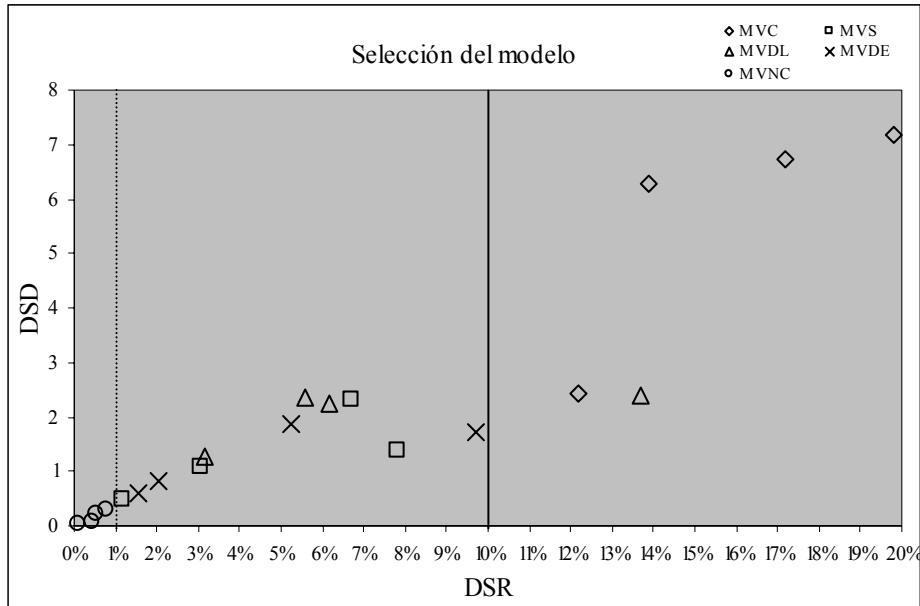


Fig. 3.9 Selección del modelo que ajusta mejor los datos simulados a los datos reales del ensayo

Los valores de los parámetros y los coeficientes de los modelos, estimados por la simulación son los siguientes:

- a. Para el modelo MVC: $\sigma_{\varepsilon}^2 = \sigma_{\theta}^2 = 30$.
- b. Para el modelo MVS: con el tratamiento nuevo, $\sigma_{\theta}^2 = 25$, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 27$; con el tratamiento control, $\sigma_{\theta}^2 = 32$, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 36$
- c. Para el modelo MVDL: con el tratamiento nuevo, $\sigma_{\theta}^2 = 25$, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 27$, $\beta_j = 0,98$, con el tratamiento control, $\sigma_{\theta}^2 = 32$, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 36$, $\beta_j = 0,99$
- d. Para el modelo MVDE: con el tratamiento nuevo, $\sigma_{\theta}^2 = 25$, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 27$, $h = 0,0123$, con el tratamiento control, $\sigma_{\theta}^2 = 32$, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 36$, $h = 0,0054$.
- e. Para el modelo MVNC:
 - con el tratamiento nuevo, N:
 - la variabilidad entre individuos, $\sigma_{\theta}^2 = 44.3$
 - la variabilidad entra-individuos:

visita 1, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 38$, $\beta = 0,57$;

visita 2, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 34$, $\beta = 0,49$;

visita 3, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 25$, $\beta = 0,4$;

visita 4, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 29$, $\beta = 0,45$.

con el tratamiento control, C:

la variabilidad entre individuos, $\sigma_{\theta}^2 = 48.6$

la variabilidad intra-individuos:

visita 1, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 45$, $\beta = 0,32$;

visita 2, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 49$, $\beta = 0,05$;

visita 3, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 46$, $\beta = 0,24$;

visita 4, $\sigma_{\varepsilon}^2 = 43.5$, $\beta = 0,45$.

Puesto que el modelo MVS reproduce los resultados reales del ensayo clínico, además es el modelo más simple de parametrizar para determinar la evolución del colesterol, lo seleccionamos como el mejor modelo.

3.2 Optimización

En esta sección se utiliza el modelo estadístico seleccionado en la sección anterior para optimizar un hipotético ensayo clínico nuevo de lipodistrofia en tratamiento con antiretrovirales, similar al ensayo analizado en la sección anterior, cuyo protocolo se incluye en el apéndice 2 al final de este capítulo.

Dicho modelo estadístico se basa en los datos del ensayo clínico y utiliza una variable aleatoria continua (colesterol) para determinar la progresión del estado de salud y una variable discreta de resultado (normal o anormal) que corresponde a un nivel de colesterol por debajo y por encima de 200 mg/dl, respectivamente. Además, considera una probabilidad de abandono en cada periodo de tiempo, que depende de dicha variable.

El modelo de simulación, que se va a construir para la optimización lo denominamos MVSS. Este modelo utiliza el modelo estadístico de varianza de efectos mixtos (MVS), para la evolución del nivel de colesterol a partir del valor basal, es decir, del nivel que se observa en el individuo en la visita previa a la inclusión en el ensayo.

Con este modelo se ha realizado una serie de simulaciones bajo supuestos y diseños alternativos con el fin de alcanzar los objetivos indicados a continuación.

3.2.1 Objetivos

1. Determinar la eficiencia estadística del modelo con las distintas variables finales de respuesta descritas en la sección anterior.
2. Explorar diseños alternativos del ensayo clínico con vistas a su optimización con la variable final de respuesta más eficiente.

3.2.2 Especificación del modelo de optimización

La figura 3.10 muestra el modelo conceptual del diseño del ensayo clínico, que consiste en dos sub-modelos. El primero es el sub-modelo de reclutamiento, que simula las llegadas a los centros del ensayo clínico, la inclusión, así como la asignación del tratamiento.

El segundo es el sub-modelo de seguimiento, que simula la evolución de la variable de salud, y determina el número de abandonos, el tiempo del seguimiento y los costes.

3.2.3 Sub-modelo de reclutamiento

Supuestos

1. El parámetro λ de llegadas por mes es una variable aleatoria que sigue una distribución de *Poisson* con una media λ . El tiempo entre llegadas sigue una distribución exponencial de Erlang-1¹⁰.
2. Se supone que incluir un centro en el estudio tiene un coste fijo que es igual para todos los centros.
3. El número de llegadas varía entre centros. Suponemos que se eligen en primer lugar los centros con un mayor número de llegadas, ya que ello permite minimizar los costes medios fijos por paciente.
4. La proporción de pacientes evaluados que son reclutados se determina mediante la probabilidad de inclusión. (En las simulaciones realizadas se ha adaptado el supuesto simplificador de que esta probabilidad es uno).

¹⁰ El manual del programa Sigma describe las características y la justificación para utilizar dicha distribución: “Random arrivals to a service system can often be modeled using a Poisson process”.

5. El proceso de asignación del tratamiento se realiza mediante una función lógica que asigna los pacientes con número de orden par al tratamiento control y los de orden impar al tratamiento nuevo.
6. A cada paciente que entra el sub-modelo de llegadas se le asigna un coste de reclutamiento, tanto si es incluido finalmente en el ensayo clínico como si no lo es.

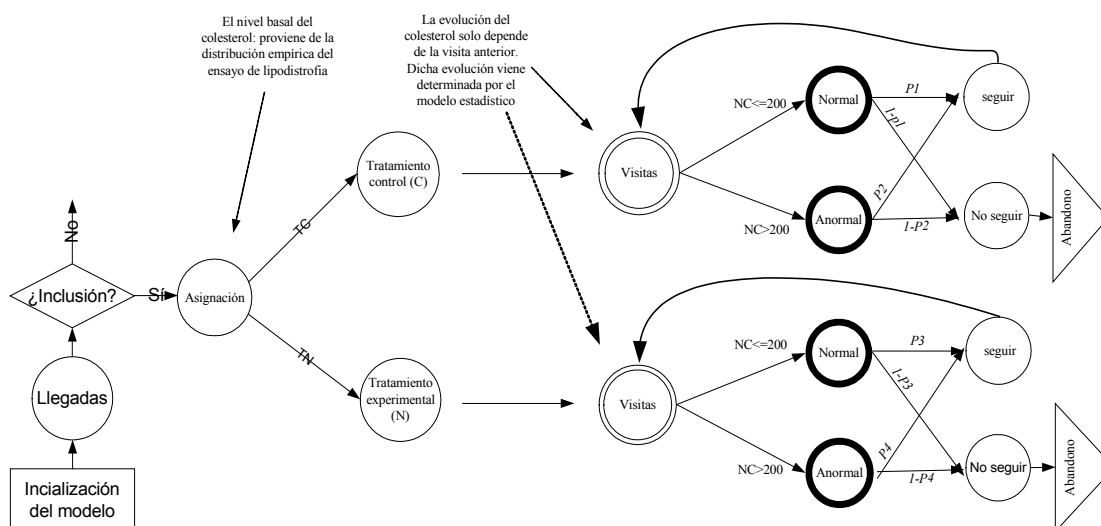


Fig. 3.10 Modelo del ensayo clínico

3.2.4 Sub-modelo de seguimiento

Supuestos

1. El número de periodos de seguimiento (visitas) puede variar en el modelo respecto a los del ensayo real, que fue de 4 periodos. Algunas de las simulaciones realizadas exploran los efectos de realizar 2, 4 y 8 visitas sobre la duración y el coste del ensayo.
2. El modelo supone que la probabilidad de abandono depende del nivel de colesterol. Si este es superior a 200 mg/dl (anormal) la probabilidad de abandono es mayor que si está por debajo de dicha cifra. Este supuesto refleja los resultados del ensayo clínico real y se explica porque el aumento de la grasa corporal es un efecto adverso del tratamiento que reduce el *bienestar* del paciente.
3. Se simula dos supuestos sobre abandonos:

- a) La probabilidad de abandono es cero, lo que implica que todos los pacientes que entran en el modelo de seguimiento y tendrán observaciones completas.
- b) La probabilidad de abandono es mayor que cero. En este caso se simulan dos supuestos alternativos:
 - El análisis de significación estadística de la variable final de resultado tiene en cuenta los pacientes que abandonan. Este supuesto corresponde al criterio de intención de tratar.
 - El análisis de significación estadística no tiene en cuenta los pacientes que abandona antes de finalizar el ensayo clínico.

Sin embargo, en los dos casos se tiene en cuenta el tiempo y el coste generado por los pacientes que abandonan.

3.2.5 Función de costes

La función de costes determina el coste por paciente y el coste total del ensayo. La representación matemática de esta función es la siguiente:

Coste por paciente:

$$C_{iT} = C_i + C_{ij} \quad (3.17)$$

Donde:

- C_{iT} : es el coste del paciente i en el tratamiento T .
- C_i : es el coste del reclutamiento para el paciente i .
- C_{ij} : es el coste para el paciente i y visita j .

Todos los valores de los parámetros del modelo económico pueden ser fijos o dependientes de otros parámetros. Por ejemplo, C_{ij} puede tener el mismo valor para todos los pacientes en todas las visitas o puede tener un valor distinto para cada paciente y visita. Asimismo, C_c puede ser igual para todos los centros o variar para cada centro participante. En las simulaciones realizadas se ha supuesto que los costes C_i y C_{ij} son fijos.

Los costes totales del ensayo, C , responden a la expresión:

$$C = \sum_1^c C_c + \sum_1^i C_i + v.C_v + C_r.d \quad (3.18)$$

Donde:

C_c : es el coste unitario por centro.

C_i : es el coste de reclutamiento por paciente.

C_v : es el coste unitario por visita.

v : es el número de visitas del seguimiento efectivamente realizadas.

C_r : es el coste de oportunidad por mes de duración del ensayo. Este coste refleja el beneficio mensual que se pierde por el retraso en la aprobación y consiguiente comercialización y utilización del tratamiento.

d : es la duración total del ensayo en meses.

C : es el coste total del ensayo clínico.

Puesto que el modelo sólo considera los costes del reclutamiento y del seguimiento incluyen un coste fijo por paciente evaluado como por paciente-visita, además de un coste fijo por centro. Pero son suficientes para alcanzar el objetivo de este trabajo, ya que no el modelo no considera los costes de la administración, el comité ético ni los costes del análisis estadístico de los datos. Estos costes provienen del centro hospitalario donde se ha realizado el ensayo clínico. El coste oportunidad es un coste fijo y hipotético por mes perdida. No obstante, el modelo permite incluir una distribución de cada uno de estos costes cuando sea necesario.

La duración total del ensayo clínico es la suma del tiempo transcurrido desde el inicio de reclutamiento hasta la llegada del último paciente reclutado más la duración del seguimiento, y se obtiene mediante la fórmula:

$$d = \sum_1^c \sum_1^i \frac{1}{\lambda(c)} \cdot \chi + v.\tau \quad (3.19)$$

Donde:

d : es la duración total del ensayo clínico.

v : es el número total de visitas del ensayo.

τ : es el tiempo entre visitas.

$\lambda(c)$: es la tasa media del número de pacientes que llegan al centro c .

χ : es el tiempo entre llegadas que sigue una distribución exponencial de Erlang-1

La segunda parte de la fórmula representa la duración del seguimiento del ensayo, mientras la primera es una cantidad variable que depende de las características y diseño del ensayo.

3.2.6 Valores de los parámetros de entrada

La variable del estudio toma un número finito de valores k , sujetos a una cierta función f_i , que se puede representar por un gráfico histograma o tabla donde la probabilidad asociada a cada uno de ellos su frecuencia relativa.

$$p_i = f_i/n, \quad i = 1, k \quad (3.20)$$

Donde la p_i es la probabilidad de que el paciente esté en una clase determinada y n es el número total de pacientes.

a) Valor del nivel del colesterol en la visita basal

El listado 1 de la sección 3.1, muestra del nivel del colesterol de todos los pacientes que participaron en el ensayo clínico en todas las visitas del seguimiento. A partir de estos datos, se ha construido una distribución empírica, agrupando los individuos en cuatro grupos de igual tamaño y con nivel de colesterol creciente. A cada grupo se le ha asignado el valor de colesterol medio de los individuos que lo forman.

La tabla de la distribución es la siguiente:

Clases del nivel de colesterol	f_i	f_i/n	Media
135-190	24,5	0,25	167
190-221	24,5	0,25	205
221-252	24,5	0,25	237
252-375	24,5	0,25	281
	98,00		

Tabla 3.12 valor del nivel del colesterol en la visita basal

b) Probabilidad de abandono

A partir de los datos del listado 1, se han calculado la probabilidad de abandono del ensayo dependiendo del estado *Normal-Anormal*. En una primera especificación, se ha considerado que estas probabilidades son constantes. Se ha contabilizado el número total de los abandonos al final del ensayo clínico y se ha dividido por el número inicial de pacientes que han hecho la visita basal. La estimación de la probabilidad por periodo de tiempo se ha efectuado utilizando la formula:

$$P = 1 - (1 - PA)^{1/v} \quad (3.21)$$

Esta fórmula permite convertir una probabilidad acumulada durante un periodo en una probabilidad por un intervalo específico de tiempo. Douglas et al. (1994) han demostrado que esta fórmula es la más correcta que el método exponencial y la media aritmética, que consiste simplemente en dividir la probabilidad acumulada por el número de periodos de seguimiento. La probabilidad de seguir en el ensayo clínico, es la probabilidad complementaria de la probabilidad de abandono.

Estado de salud	NA	PA	PA (t)	PS(t)
Normal	7	0,143	0,038	0,962
Anormal	18	0,367	0,108	0,892

Tabla 3.13 Probabilidades constantes de seguir
(Tratamiento control C, 4 periodos, n = 49)

Estado de salud	NA	PA	PA (t)	PS(t)
Normal	7	0,143	0,038	0,962
Anormal	21	0,429	0,131	0,869

Tabla 3.14 Probabilidades constantes de seguir
(Tratamiento nuevo N, 4 periodos, n = 49)

Leyenda:

NA: es el número de abandonos en todo el ensayo clínico.

PA: es la probabilidad acumulada de abandono al final del ensayo.

PA (t): es la probabilidad de abandono en cada periodo de seguimiento.

PS (t): es la probabilidad de seguir en el ensayo clínico en cada periodo de seguimiento.

El cálculo seguido para estimar las probabilidades variantes es igual al anterior pero contando solo los pacientes que abandonan periodo por periodo y los pacientes que siguen y quedan al riesgo de abandonar en el periodo anterior de seguimiento. En las tablas 3.13 y 3.14, se muestran estas probabilidades para el tratamiento control y el tratamiento nuevo, respectivamente¹¹.

¹¹ Se ha ignorado la opción de considerar probabilidades de abandono variables, tales como las que se muestran en las tablas 3.15 y 3.16, debido al reducido número de observaciones disponibles para la mayoría de valores.

Las probabilidades de transición de un estado a otro del modelo reflejan la probabilidad de abandono. El modelo utiliza estas probabilidades de transición en combinación con un generador de números aleatorios que forma valores entre 0 y 1, para determinar si un individuo, en la simulación, sigue participando en el ensayo o abandona a causa del tratamiento.

El modelo permite también especificar estas probabilidades en intervalo de confianza. Es decir, calcular el intervalo de confianza de estas probabilidades utilizando una simulación de probabilidades constantes y volver a ejecutar el modelo con los intervalos de confianza estimados.

V	N	AEA	AEN	PSA	PSN
0	49				
1	47	1	1	0,980	0,980
2	45	3	0	0,936	1,000
3	42	5	1	0,889	0,978
4	29	9	5	0,786	0,881

Tabla 3.15 Probabilidades de seguir dependientes del tiempo en el tratamiento control (C, n = 49)

V	N	AEA	AEN	PSA	PSN
0	49				
1	44	3	2	0,939	0,959
2	46	1	0	0,977	1,000
3	40	5	2	0,891	0,957
4	26	12	3	0,700	0,925

Tabla 3.16 Probabilidades de seguir dependientes del tiempo en el tratamiento nuevo (N, n = 49)

Leyenda:

- V: es el número de visita del seguimiento.
- N: es el número de pacientes al principio del seguimiento.
- AEA: es el número de abandonos en el estado anormal.
- AEN: es el número de abandonos en el estado normal.
- PAA: es la probabilidad de abandono en el estado anormal.
- PAN: es la probabilidad de abandono en el estado normal.

c) *Parámetros de costes*

En la tabla 3.17 se resumen los costes que corresponden a los parámetros de la ecuación 3.18.

	Coste unitario
Coste por centro ¹²	2500
Coste por visita	30
Coste del reclutamiento por paciente	60
Coste oportunidad por mes de duración del ensayo	6000

Tabla 3.17 costes unitarios del ensayo clínico

3.2.7 Ejecución del modelo

Una vez efectuado el número de replicas fijado, los pasos a seguir en cada ejecución del modelo son:

- 1) En primer lugar se elija los supuestos que se van a aplicar en la simulación y se asigna valores a todos los parámetros.
- 2) La secuencia de operaciones que realiza el modelo de simulación cuando se inicializa son las siguientes:
 - a) Se determina el número de pacientes que llegan al primer centro en el primer periodo en función de la distribución de Poisson y se asignan los tiempos de llegada de cada paciente según la fórmula exponencial de Erlang-1.
 - b) A continuación, el modelo determina si el paciente es incluido en el ensayo, y en caso positivo, es asignado a uno de los tratamientos y se le asigna el valor basal del nivel de colesterol.
 - c) A partir del valor basal del nivel absoluto de colesterol se determina el nivel de colesterol en la primera visita de seguimiento y el correspondiente valor normal o anormal de colesterol. Este último determina, si el individuo hará o no la siguiente visita de seguimiento en función de la probabilidad de abandono. Este proceso se repite hasta el final del seguimiento.

El modelo asigna en esta fase un coste por cada visita realizada y acumula el tiempo de reclutamiento y los valores de las variables de resultado del paciente.

¹² Entrenamiento del personal por centro, comité ético, registro de la información, etc.

Se repite este proceso para todos los pacientes. Finalmente el modelo calcula los resultados siguientes:

- Duración total del ensayo
- Coste total del ensayo
- Valores medios y desviación estándar de las variables de repuesta
- Realiza el *t-student* para comprobar la significación estadística de cada replica de la simulación.

En una segunda fase se vuelve a ejecutarse de forma automática, empezando una nueva replica y se utiliza los resultados de todas las replicas de la simulación para calcular la potencia estadística, así como la duración y el coste esperados del correspondiente diseño, que son las variables clave para la optimización. En un sentido estricto, la optimización no requiere la duración del ensayo, ya que esta variable ya esta incorporada en forma de coste de oportunidad en el coste total del ensayo.

Hemos dicho en el capítulo 2 que la simulación es una técnica que permite al analista o al investigador del ensayo clínico experimentar en el sistema que se pretende desarrollar. El tipo de simulación que vamos a analizar es de tipo que pasaría si cambiamos los valores de las variables de entrada del modelo. Primero que vamos a hacer es, simular los resultados bajo las condiciones básicas del ensayo (medias, varianzas, tasa de inclusión, el tamaño del efecto, etc.). Y a continuación realizaremos diferentes escenarios, cambiando algunos parámetros para ver el impacto tanto sobre el diseño estadístico como sobre el diseño económico en cuanto al tiempo y costes. Por adecentar algunos ejemplos, ¿los periodos de seguimiento básicos son 4, qué puede pasar si realizamos el ensayo en solo 2 o 8 periodos de tiempo (sustituir un periodo de seguimiento por un paciente nuevo) ¿Qué impacto puede tener sobre la significación estadística? ¿Qué impacto puede haber sobre la duración del ensayo y el coste del ensayo?

3.2.8 Análisis preliminar

En una fase inicial del desarrollo de esta tesis se llevo a cabo un análisis de simulación con un modelo inicial, cuyos resultados se presentaron como ponencia en el congreso ALASS-Toledo, en septiembre 2002. Este ponencia se incluye como anexo 3.

Este análisis preliminar permitió identificar las principales limitaciones del modelo inicial e introducir un conjunto adicional de opciones y supuestos que lo hacen más flexible y relevante con vistas a la optimización del diseño del ensayo clínico.

Las diferencias mas importantes entre los dos modelos son las siguientes.

1. El modelo ALASS se basa en el modelo estadístico de auto regresión MAR descrito al principio de este capítulo. El modelo actual se basa en el modelo MVS.
2. El modelo ALASS utiliza y fue validado - según el criterio de variabilidad relativa: la variabilidad entre los datos simulados y los observados debía ser inferior al 10% - respecto a tan sólo una de las cuatro variables de respuesta, la L. El modelo actual considera las restantes variables de respuesta: C, M.
3. El modelo ALASS sólo tiene en cuenta los costes directos del ensayo. El modelo actual incluye además el coste de oportunidad asociado a la duración del ensayo clínico.
4. El modelo ALASS no considera la posibilidad de abandonos, mientras que el actual sí la incluye bajo tres opciones que se describen mas adelante.
5. El modelo ALASS considera sólo una duración del seguimiento de 4 visitas, la que corresponde al ensayo clínico real, mientras que el actual simula los resultados bajo los supuestos adicionales de 2 y 8 visitas. En todos los casos el periodo entre visitas es de tres meses.

Este nuevo análisis pretende ilustrar la flexibilidad del enfoque de modelación adoptado, para reelaborar los resultados del modelo básico bajo distintos supuestos o restricciones externas, llevar a cabo análisis de sensibilidad y robustez, o simplemente ajustar los resultados a la disponibilidad de nuevos datos de los parámetros.

En todas las simulaciones se toman los siguientes valores de los principales parámetros de entrada:

- Duración del seguimiento: 2, 4 y 8 periodos de tiempo (visitas).
- Número de centros: 1, 3 y 6.
- Pacientes reclutados por centro: 12, 10, 8, 6, 4, 2. (En las simulaciones con un centro se toma el valor mas alto, 12 y en las simulaciones con tres centros, los tres valores más altos, 12, 10 y 8)
- Efectos del tratamiento:
 - Tratamiento control (C): no afecta al nivel de colesterol
 - Nuevo tratamiento (N): reducción del colesterol en 2.5 mg/dl por mes.

La optimización implica, en última instancia, determinar la combinación preferida de potencia estadística y coste. Cuanto mayor es la potencia estadística, mayor es la probabilidad de que el ensayo sea un éxito y permita el registro y posterior comercialización y utilización del tratamiento. Sin embargo, una vez se ha encontrado el conjunto de diseños eficientes, aumentar la potencia estadística requiere un coste más elevado. Este enfoque podría concretarse en una función objetivo que incorporase las variables a optimizar y las funciones que las determinan como argumentos.

3.2.9 Esquema del análisis

Se llevan a cabo tres series de simulaciones que se diferencian en el supuesto adoptado respecto a los abandonos.

Primera serie de simulaciones

La primera serie adopta el supuesto más simple de que no se producen abandonos.

Segunda serie de simulaciones

En la segunda se supone que hay abandonos y se tienen en cuenta para calcular la significación estadística de los ensayos simulados, según el criterio de intención de tratar.

Tercera serie de simulaciones

En la tercera se supone que hay abandonos, pero no se los tiene en cuenta para el cálculo de la significación estadística.

En cada una de las tres series de simulaciones se llevan a cabo tres simulaciones que se diferencian en el número de periodos o visitas de seguimiento.

Simulación 1: Cuatro periodos de simulación.

Simulación 2. Dos periodos de simulación.

Simulación 3. Ocho periodos de simulación.

3.2.10 Resultados de la optimización

Primera serie de simulaciones (Se supone que no hay abandonos)

En la tabla 3.18 puede comprobarse que las variables finales de respuesta C y L son las que dan una mayor eficiencia estadística, es decir, se obtiene una potencia estadística más alta que con la variable M para el mismo tamaño de la muestra y cuando se considera 2, 4, y 8 periodos de seguimiento.

	Prob. de éxito n = 400, P = 2	Prob. de éxito n = 90, P = 4	Prob. de éxito n = 30, P = 8
L	0,9	0,9	0,93
C	0,9	0,8	0,91
M	0,8	0,6	0,71

Tabla 3.18 Resultados de la potencia estadística de la primera serie de simulaciones

En la figura 3.11, se muestran la potencia estadística (probabilidad de éxito) en función de cada una de las variables finales de respuesta y del número de visitas de seguimiento. Se ve con claridad que la variable final de respuesta L es la que siempre muestra mayor potencia estadística, seguida por la C y por la M.

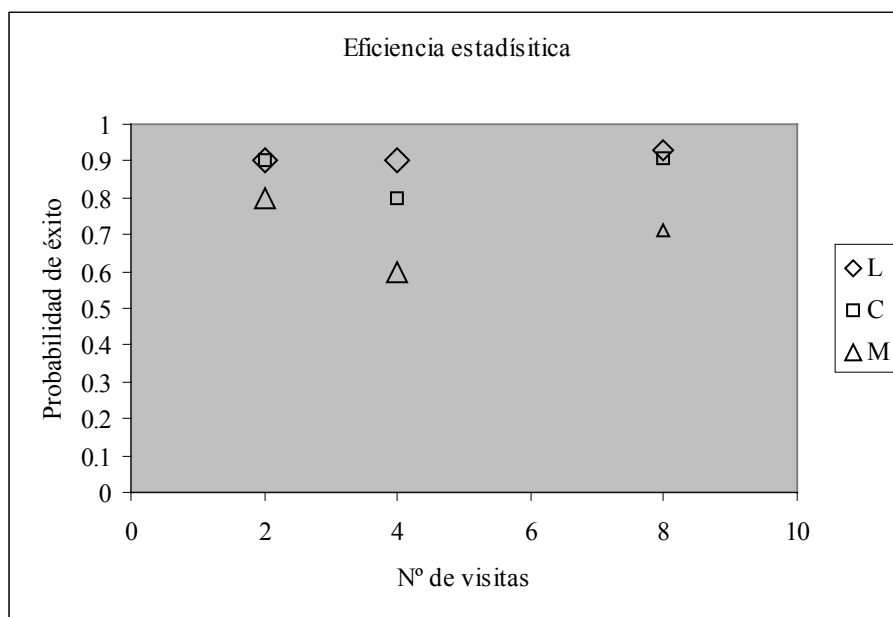


Fig. 3.11 Resultados de la eficiencia estadística

La tabla 3.19 muestra el tiempo y el coste totales esperados del diseño simulado en función del número de centros y visitas o periodos de seguimiento. Puede comprobarse que la duración del ensayo, tal como era de esperar, aumenta cuando disminuye el número de centros. La precisión de las estimación es aproximadamente igual, cualquiera que sea el número de centros y es siempre igual o menor del 5%. (Este dato no se ha incluido en la tabla 3.19 para no hacerla demasiado compleja).

	n = 400, P = 2			n = 90, P = 4			n = 30, P = 8		
	c = 1	c = 3	c = 6	c = 1	c = 3	c = 6	c = 1	c = 3	c = 6
Tiempo	38,22	18,78	15,14	18,93	14,80	13,96	26,36	24,87	24,59
Coste	255845	144184	129861	84310	64496	66950	73593	69732	75571

Tabla 3.19 El tiempo y el coste del ensayo

En la figura 3.12, se observa que el coste del ensayo baja al pasar de uno a tres centros pero vuelve a subir cuando el número de centros asciende a seis, lo que sugiere que el coste mínimo se encuentre para un número de centros intermedio entre 3 y 6. El número de visitas que minimiza el coste se encuentra entre 4 y 8.

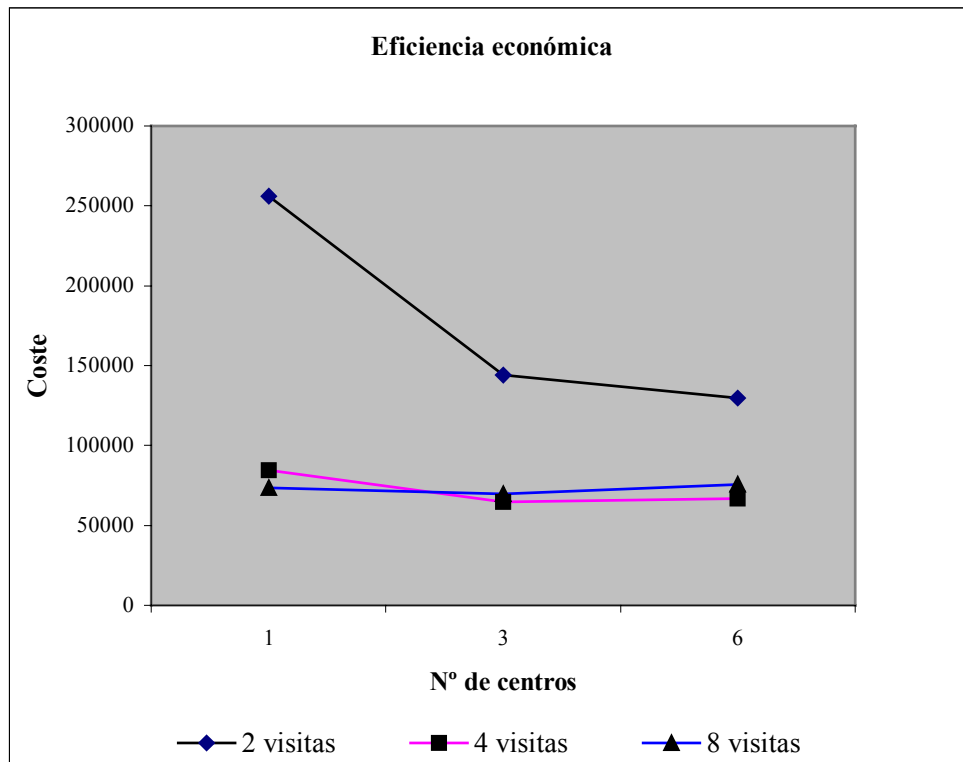


Fig. 3.12 Resultados de la eficiencia económica

Segunda serie de simulaciones

(Se consideran los abandonos y se tienen en cuenta en el cálculo de la significación estadística)

Con el fin de considerar los abandonos se ha asignado una probabilidad de abandonar (PA) o seguir (1-PA) que suponen constantes en el tiempo, pero distintas para los dos grupos, a partir de los datos encontrados en el ensayo clínico real. Dichas probabilidades de seguir o abandonar aparecen en la tablas 3.13 y 3.14 para el tratamiento control y el tratamiento nuevo, respectivamente.

Los resultados de esta serie de simulaciones (tablas 3.20, 3.21) son similares en líneas generales a los de la serie anterior, aunque lógicamente se observa un aumento del

tamaño de la muestra para compensar los abandonos que se producen en este caso. Consiguientemente, aumenta el coste y la duración totales esperados del ensayo.

	Prob. de éxito n = 500, P = 2	Prob. de éxito n = 160, P = 4	Prob. de éxito n = 80, P = 8
L	0,93	0,9	0,67
C	0,91	0,9	0,96
M	0,82	0,8	0,79

Tabla 3.20 Resultados de la potencia estadística de la primera serie de simulaciones

En esta serie de simulaciones la variable final de respuesta que resulta estadísticamente más eficiente en una mayoría de casos es la C (figura 3.13).

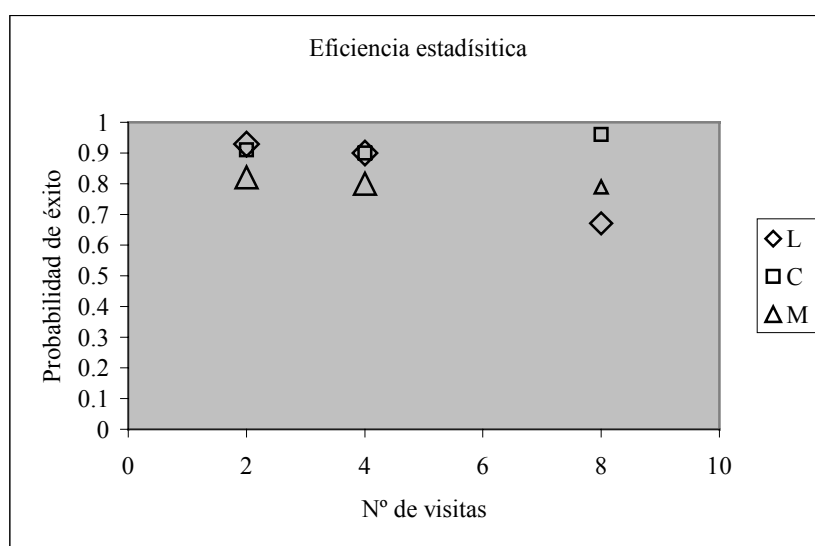


Fig. 3.13 Resultados de la eficiencia estadística

El número de centros óptimo está entre 3 y 6, con 8 visitas o periodos de seguimiento. En este caso el coste total se sitúa entre 89 y 94 mil unidades monetarias (tabla 3.21).

	n = 500, P=2			n = 160, P = 4			n = 80, P = 8		
	c = 1	c = 3	c = 6	c = 1	c = 3	c = 6	c = 1	c = 3	c = 6
Tiempo	46,59	22,19	17,49	24,65	17,03	15,55	30,11	26,40	25,64
Coste	318021	176655	155964	131197	90463	89100	106407	89842	94015

Tabla 3.21 El tiempo y el coste del ensayo

El coste aumenta sustancialmente para diseños con 2 visitas o periodos de seguimiento, y especialmente cuando se toma sólo un centro (figura 3.14). Igual que en la primera serie de simulaciones, se minimiza el coste cuando el número de visitas se encuentra entre 4 y 8 visitas y entre 3 y 6 centros.

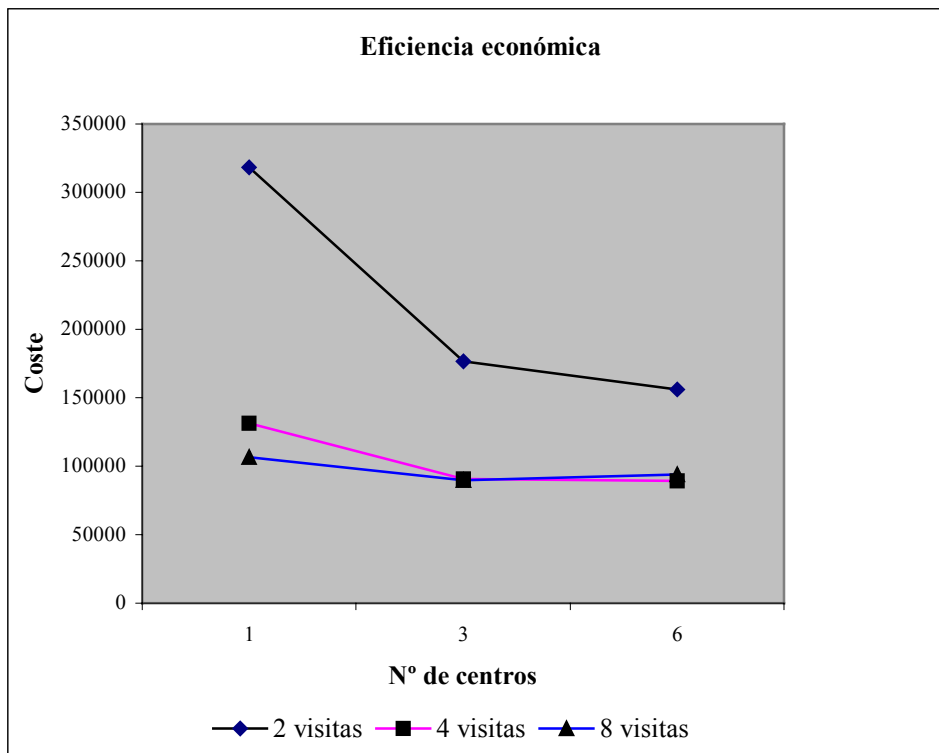


Fig. 3.14 Resultados de la eficiencia económica

Tercera serie de simulaciones

(Se consideran los abandonos, pero no se tienen en cuenta en el cálculo de la significación estadística)

Los resultados obtenidos son a grandes rasgos similares a los de la segunda serie de simulaciones en lo que respecta a la potencia estadística, aunque se requiere un tamaño de la muestra mayor, debido a la no consideración de los abandonos, que requiere un mayor número de reclutamientos (ver tabla 3.22).

	Modelo MVS n = 600, P = 2	Modelo MVS n = 260, P = 4	Modelo MVS n = 80, P = 8
L	0,66	0,5	0,29
C	0,88	0,9	0,85
M	0,82	0,8	0,61

Tabla 3.22 Resultados de la potencia estadística de la tercera serie de simulaciones

La figura 3.15 muestra que la variable C es la que da mayor eficiencia estadística cualesquiera que sea el número de visitas del seguimiento.

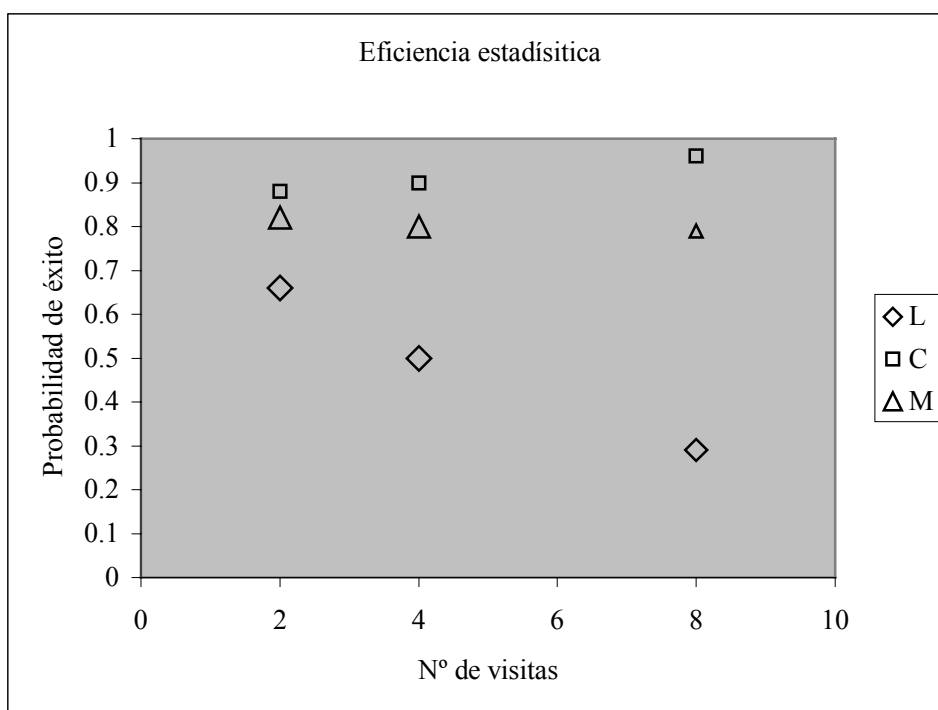


Fig. 3.15 Resultados de la eficiencia estadística

La figura 3.15 muestra asimismo que el diseño óptimo se encuentra con un número de centros entre 3 y 6 y con 8 visitas o periodos de seguimiento. En este caso el coste total se sitúa entre 88 y 91 mil unidades monetarias. Si el número de visitas baja a 2 o 4, el coste total del ensayo se incrementa notablemente, alcanzando valores entre 116 y 180 mil (tabla 2.23).

	P=2			P=4			P=8		
	c = 1	c = 3	c = 6	c = 1	c = 3	c = 6	c = 1	c = 3	c = 6
Tiempo	54,87	25,50	19,85	32,84	20,26	17,85	30,22	26,40	9,64
Coste	377926	206681	180303	194043	123606	116526	105320	88134	91184

Tabla 3.23 El tiempo y el coste del ensayo, utilizando el modelo de modelo intermedio de varianza mixta

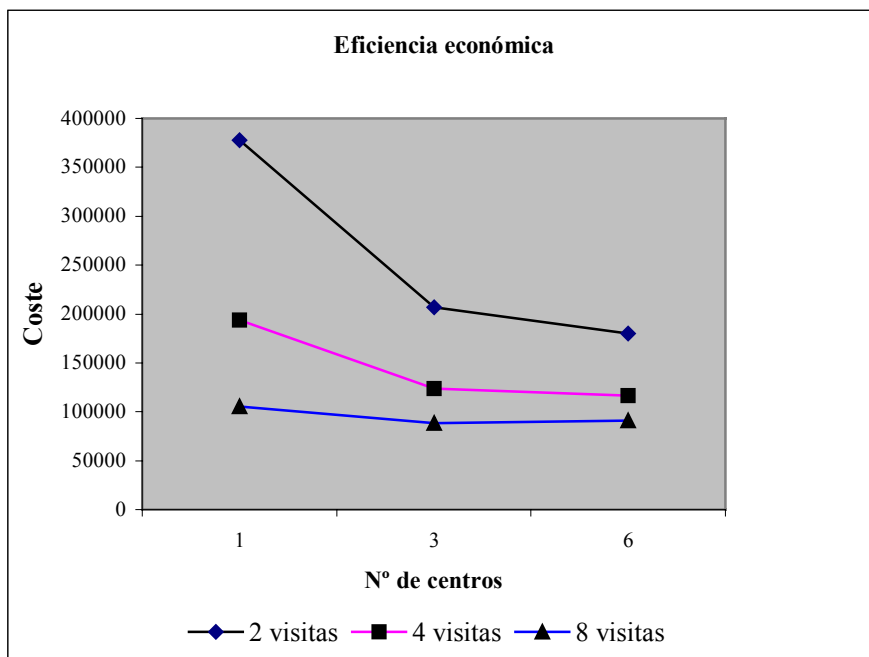


Fig.3.16 Resultados de la eficiencia económica

Cabe señalar que, el coste esperado alcanza el valor más elevado de todas las simulaciones realizadas en este trabajo, 378 mil unidades monetarias si se hace el ensayo sólo en un centro y con dos periodos de seguimiento (ver tabla 3.23).

Apéndice 1: Datos del ensayo clínico sobre el nivel del colesterol.

Tratamiento nuevo, N (n = 49)						Tratamiento control, C (n = 49)					
Paciente	V0	V1	V2	V3	V4	Paciente	V0	V1	V2	V3	V4
1	213	194	151	*	*	1	182	186	190	201	209
2	213	190	197	197	209	2	244	255	221	236	*
3	159	178	194	194	170	3	244	194	248	*	*
4	213	279	267	248	244	4	236	201	221	232	170
5	205	217	201	*	*	5	178	194	174	178	178
6	201	178	186	170	166	6	252	*	228	221	*
7	166	283	194	364	271	7	147	135	151	166	170
8	190	217	221	205	205	8	255	372	244	*	*
9	190	190	163	197	*	9	213	174	163	159	190
10	286	255	201	209	*	10	209	197	174	163	213
11	135	120	120	112	128	11	197	201	189	217	*
12	255	259	263	263	*	12	197	174	182	213	163
13	213	209	201	240	*	13	255	228	213	*	*
14	201	236	228	263	224	14	205	205	186	228	*
15	375	279	283	232	240	15	232	236	224	267	228
16	263	244	248	228	248	16	244	275	*	329	*
17	271	259	213	248	*	17	163	178	209	221	240
18	290	271	263	232	*	18	221	178	209	221	240
19	155	174	190	170	*	19	135	112	132	159	151
20	250	259	275	*	*	20	279	279	255	244	*
21	259	201	221	190	178	21	306	244	236	248	*
22	190	228	228	190	213	22	151	128	166	221	201
23	283	240	267	255	271	23	274	226	279	252	*
24	224	255	232	217	190	24	159	197	197	182	205
25	178	147	174	217	190	25	190	*	*	*	*
26	329	352	*	321	290	26	228	201	159	194	190
27	244	244	*	236	213	27	139	151	155	124	*
28	221	197	232	*	*	28	298	217	255	259	*
29	263	248	236	240	279	29	244	197	224	209	197
30	190	217	194	186	194	30	213	182	209	182	221
31	232	228	244	197	236	31	255	248	213	221	286
32	221	244	248	221	240	32	252	194	201	182	201
33	201	174	186	194	213	33	279	298	252	236	283
34	213	213	352	248	321	34	255	310	298	244	588
35	213	190	197	135	112	35	190	182	163	190	*
36	182	*	240	197	147	36	271	236	244	252	*
37	209	217	190	220	205	37	252	232	263	236	221
38	182	217	194	232	170	38	166	166	156	*	*
39	159	194	151	182	186	39	298	*	374	314	351
40	170	143	159	155	128	40	225	243	235	*	*
41	228	265	266	297	*	41	240	224	257	238	*
42	235	230	205	231	*	42	247	277	254	*	*
43	242	231	271	267	*	43	199	209	214	209	*
44	188	183	227	*	*	44	193	*	*	*	*

Tratamiento nuevo, N (n = 49)						Tratamiento control, C (n = 49)					
Paciente	V0	V1	V2	V3	V4	Paciente	V0	V1	V2	V3	V4
45	202	247	222	*	*	45	221	182	213	194	178
46	74	91	86	104	*	46	263	*	232	240	252
47	174	180	166	187	*	47	170	151	159	*	151
48	221	247	*	228	*	48	228	217	217	263	236
49	243	*	*	*	*	49	321	255	279	213	252

*Listado 1 Valores del colesterol en cada visitas.
Pacientes del ensayo, *datos ausentes*

Tratamiento nuevo, N (n = 26)						Tratamiento control, C (n = 24)					
Paciente	V0	V1	V2	V3	V4	Paciente	V0	V1	V2	V3	V4
2	213	190	197	197	209	1	182	186	190	201	209
3	159	178	194	194	170	4	236	201	221	232	170
4	213	279	267	248	244	5	178	194	174	178	178
6	201	178	186	170	166	7	147	135	151	166	170
7	166	283	194	364	271	9	213	174	163	159	190
8	190	217	221	205	205	10	209	197	174	163	213
11	135	120	120	112	128	12	197	174	182	213	163
14	201	236	228	263	224	15	232	236	224	267	228
15	375	279	283	232	240	17	163	178	209	221	240
16	263	244	248	228	248	18	221	178	209	221	240
21	259	201	221	190	178	19	135	112	132	159	151
22	190	228	228	190	213	22	151	128	166	221	201
23	283	240	267	255	271	24	159	197	197	182	205
24	224	255	232	217	190	26	228	201	159	194	190
25	178	147	174	217	190	29	244	197	224	209	197
29	263	248	236	240	279	30	213	182	209	182	221
30	190	217	194	186	194	31	255	248	213	221	286
31	232	228	244	197	236	32	252	194	201	182	201
32	221	244	248	221	240	33	279	298	252	236	283
33	201	174	186	194	213	37	252	232	263	236	221
34	213	213	352	248	321	45	221	182	213	194	178
35	213	190	197	135	112	48	228	217	217	263	236
37	209	217	190	220	205	49	321	255	279	213	252
38	182	217	194	232	170						
39	159	194	151	182	186						
40	170	143	159	155	128						

*Listado 2 Valores del colesterol en cada visitas.
Pacientes que han cumplido todas las visitas del ensayo*

Apéndice 2 Protocolo del ensayo clínico de la lipodistrofia.

Código protocolo: FLLCS 01.98

Estudio de los cambios en la distribución de la grasa corporal en la lipodistrofia asociada al tratamiento con inhibidores de proteasa (IP) en pacientes infectados por el VIH. Eficacia de la sustitución de los IP por otras combinaciones de tratamiento antirretroviral para el control de la lipodistrofia

FASE DEL ENSAYO CLINICO

Fase IV

OBEJETIVOS

Objetivos principales:

- Estudiar el cambio en la distribución de la grasa corporal que se puede observar tras la retirada del tratamiento con inhibidores de la proteasa en pacientes infectados por VIH 1 que presenten síndrome de lipodistrofia asociada al tratamiento con IP.
- Evaluar la eficacia de la combinación de didanosina junto a otro inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos y un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (nevirapina) para mantener la carga viral indetectable (mediante el método utilizado en cada centro, siempre <500 copias / ml) en pacientes previamente tratados con una combinación de fármacos que incluyera uno o más inhibidores de la proteasa y que hayan mantenido la carga viral indetectable (mediante el método utilizado en cada centro, siempre <500 copias /ml) durante al menos los últimos seis meses.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la utilidad del cálculo de la grasa corporal a través de la medición de parámetros antropométricos y la práctica de bioimpedancia para confirmar la presencia de lipodistrofia y cuantificar el grado de ésta (opcional).
- Analizar las modificaciones de las alteraciones en el metabolismo de los lípidos (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia) y los hidratos de carbono (hiperglucemia) al suspender el tratamiento con inhibidores de la proteasa.

- Analizar el patrón de resistencias en el gen de la transcriptasa inversa y de la proteasa en caso de rebote de la carga viral en el grupo de pacientes tratado con una combinación de fármacos que no incluye inhibidores de la proteasa.

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluirán en el estudio un total de 100 pacientes. La asignación aleatoria será centralizada en el centro coordinador mediante Fax o correo electrónico (email). Se asignará un código de 2 dígitos a cada centro.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, abierto, aleatorizado y multicéntrico.

DURACION DEL ESTUDIO

Se calcula que la inclusión de los 100 pacientes se efectuará en 6 meses. La duración del estudio será de 48 semanas para cada paciente.

8. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes infectados por el VIH con lipodistrofia y en tratamiento con alguna combinación de fármacos que incluya inhibidores de proteasa durante más de 6 meses. CV indetectable (mediante el método utilizado en cada centro, siempre <500 copias/ml) durante al menos los seis últimos meses

CD4 > 100 células/mm³

Edad igual o superior a 18 años

Índice de Karnofsky > o igual a 80

Parámetros de laboratorio (en los 15 días previos a la aleatorización):

- AST y ALT iguales o inferiores a 5 veces el valor superior de la normalidad.

-Bilirrubina total inferior o igual a 2mg/dL

-Creatinina inferior a 2mg/dL

- Hb superior a 7 gr/dL

-Cifra de neutrófilos igual o superior a $1500 \times 10^6/L$

-Cifra de plaquetas igual o superior a $75000 \times 10^6/L$

Aceptación y firma del consentimiento informado

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Tratamiento actual con corticoides, inmunosupresores, agentes quimioterápicos o anabolizantes.

2. Infección oportunista intercurrente en las últimas 4 semanas.

Participación en otros estudios clínicos o tratamientos experimentales.

Enfermedad inflamatoria intestinal, hepatopatía crónica, neoplasia, enfermedad del SNC u otras enfermedades concurrentes graves.

Embarazo o lactancia materna.

Paciente con tratamiento previo con nevirapina.

Pacientes con intolerancia a didanosina.

NÚMERO DE PACIENTES PREVISTOS Y CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

El cálculo del tamaño de la muestra es de 50 pacientes por grupo, esperando encontrar una diferencia del 40% en la proporción de pacientes que mejoren su lipodistrofia al cambiar el tratamiento con el inhibidor de la proteasa administrado junto a dos análogos de nucleósidos por nevirapina, didanosina y otro análogo de nucleósidos (error $\alpha=0.05$, error $\beta=0.1$).

CRITERIOS DE RETIRADA

- Aquellos pacientes que no hayan tomado al menos un 75% del régimen de fármacos prescritos por motivos diferentes a su toxicidad serán retirados del estudio por incumplimiento en la toma de la medicación.

- Durante el desarrollo del ensayo clínico, serán retirados del mismo aquellos pacientes que desarrollen alguna de las condiciones expuestas en los criterios de exclusión.

- Los pacientes que presenten valores de carga viral detectable (mediante el método utilizado en cada centro, siempre <500 copias/ml) en dos determinaciones separadas por cuatro semanas se retirarán del estudio.

- La aparición de efectos adversos grado 3 ó 4 condicionará la retirada del fármaco supuestamente responsable y la finalización del estudio.

DURACION APROXIMADA DEL PERIODO DE RECLUTAMIENTO

La duración aproximada del periodo de reclutamiento para el presente estudio se estima en 6 meses.

DESCRIPCION DEL TRATAMIENTO

ASIGNACION DEL TRATAMIENTO

Aquellos pacientes que reúnan los requisitos necesarios para entrar en el estudio serán aleatorizados y se les asignará un número. Cada paciente será asignado aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento.

DESCRIPCION Y PAUTA DE TRATAMIENTO

Se incluirán en estudio 100 pacientes. Los participantes se aleatorizarán en las dos ramas siguientes:

1.- Rama I (50 pacientes): tratamiento antirretroviral con la misma combinación de fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y fármacos inhibidores de la proteasa que los pacientes hayan recibido durante como mínimo los seis meses previos al inicio del estudio.

2.- Rama II (50 pacientes): tratamiento antirretroviral con nevirapina en lugar del IP, didanosina y el otro inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos. En función del tratamiento previo se administrarán diferentes combinaciones:

1. Tratamiento previo con IP + zidovudina + zalcitabina: nevirapina + didanosina + zidovudina
2. Tratamiento previo con IP + zidovudina + lamivudina: nevirapina + didanosina + zidovudina
3. Tratamiento previo con IP + estavudina + lamivudina: nevirapina + didanosina + estavudina

La duración del estudio será de 48 semanas para cada paciente.

VARIABLES DEL ESTUDIO

VARIABLES principales:

Se evaluará para cada grupo de tratamiento la proporción de pacientes que muestren a los 12 meses un cambio en la distribución de la grasa corporal cuantificado a través de: cálculo de parámetros antropométricos e índice de masa corporal (opcional), dimensiones de los acúmulos localizados de tejido adiposo (“giba”, parótidas),

bioimpedancia (opcional), densitometría (absorciometría por RX de doble nivel de energía).

Se valorará como alteración de la grasa corporal compatible con lipodistrofia pacientes que a criterio médico y del propio paciente presenten:

Disminución de la grasa a nivel de arco cigomático. ó

Disminución de la grasa en brazos, piernas y glúteos más aumento de la grasa a nivel de abdomen y/o mamas.

Uno o varios de los siguientes parámetros:

c.1) Acúmulos anormales de grasa en otras localizaciones (zona cervical, parótidas, etc).

c.2) Hipertrigliceridemia

c.3) Hipercolesterolemia

c.4) Hiperglicemia

El apartado A con o sin C será diagnóstico de lipodistrofia. El apartado B con o sin C será diagnóstico también de lipodistrofia. No lo será el apartado C a menos que vaya acompañado de A y/o B.

Para relacionar el cambio en la distribución de la grasa corporal con la retirada del tratamiento con inhibidores de la proteasa el grupo de pacientes tratados con una combinación de fármacos que no incluye inhibidores de la proteasa deberá mostrar una mayor incidencia de pacientes que muestren un cambio hacia la normalidad en la distribución de la grasa corporal frente al grupo tratado con inhibidores de la proteasa:

Densitometría: permite el cálculo de los gramos de tejido graso y del porcentaje de tejido graso respecto al peso en diferentes regiones: extremidad superior derecha e izquierda, extremidad inferior derecha e izquierda, mitad derecha e izquierdas del tronco. Para cada individuo se considerará significativo al final del estudio: un aumento del 10% del tejido graso en extremidades, una disminución del 10% en tronco y un aumento del 10% del tejido graso total del cuerpo.

Parámetros opcionales:

Medidas antropométricas, índice de masa corporal y dimensiones de los acúmulos patológicos de grasa corporal.

Se valorará un cambio significativo de los parámetros antropométricos cuando los valores de las mediciones a los 12 meses se encuentren dentro de los límites de referencia para la población catalana en el caso en que se hallaran fuera de los intervalos de referencia al inicio del estudio (Ricart W et al. Med Clín 1993; 100: 681-691).

Bioimpedancia: permite el cálculo del porcentaje global de masa grasa del organismo. Para cada individuo se considerará significativo un aumento del 10% del tejido graso al final del periodo del estudio.

Se evaluará para cada grupo de tratamiento la proporción de pacientes que mantienen valores de carga viral indetectable (mediante el método utilizado en cada centro, siempre <500 copias/ml) y el tiempo hasta un rebote de la carga viral >500 copias/ml)

VARIABLES SECUNDARIAS:

Determinación de TNF y leptina (opcional).

Determinación de alteraciones del metabolismo lipídico. Se determinará en todos los pacientes valores plasmáticos de: colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos y ácidos grasos libres. Se evaluará para cada grupo de tratamiento la proporción de pacientes que teniendo inicialmente valores anormales presentan al final del estudio valores dentro de los límites de la normalidad. Se considerará que la sustitución del inhibidor de proteasa mejora los parámetros analíticos del metabolismo lipídico si el porcentaje de pacientes que normaliza estos valores dentro del grupo al que se retira el IP supera en un 20% el porcentaje obtenido en el grupo sin modificación del tratamiento.

Determinación de alteraciones en el metabolismo de la glucosa. Se determinarán en todos los pacientes los valores plasmáticos de: glucosa, insulina, Hb A1C y péptido C. Se evaluará para cada grupo de tratamiento la proporción de pacientes que teniendo inicialmente valores anormales presentan al final del estudio valores dentro de los límites de la normalidad.

Para relacionar el cambio de los parámetros mencionados con la retirada del tratamiento con inhibidores de la proteasa el grupo de pacientes a los que se ha retirado este tratamiento deberá mostrar al final del estudio una proporción de pacientes con normalización de los mismos que supere en un 20% al porcentaje obtenido en el grupo tratado con IP.

Se determinará el patrón de resistencias del gen de la proteasa y del gen de la transcriptasa inversa en los casos de fracaso virológico (rebote de la carga viral). Se determinarán los niveles de fármaco en los pacientes que presenten rebote de la carga viral.

CONSEJO DE MONITORIZACIÓN DE DATOS Y SEGURIDAD

Los siguientes parámetros basados en los datos en su conjunto serán monitorizados a intervalos regulares por parte del departamento de Bioestadística y Manejo de datos:

Pacientes con niveles de ARN-VIH indetectables (mediante el método utilizado en cada centro, siempre <500 copias / ml) mensuales.

Retiradas del estudio.

En caso de que cualquiera de dichas proporciones se desviara de las proporciones supuestas para los cálculos del tamaño de la muestra, un Consejo de Monitorización de Datos y Seguridad será convocado para determinar si es necesaria alguna acción.

4 Conclusiones e investigaciones futuras

En este capítulo se presentan las conclusiones y comentarios de los resultados del trabajo y se resumen sus principales aportaciones y limitaciones. Finalmente se apuntan algunas de las futuras líneas de investigación que el autor propone como proyectos propios o de otros investigadores.

4.1 Comentarios y conclusiones

Los ensayos clínicos constituyen una herramienta imprescindible para garantizar la eficacia y seguridad de los nuevos fármacos y un requisito previo a su comercialización en la mayor parte de los países.

Los ensayos clínicos de Fase III suelen ser los más importantes dentro del proceso de desarrollo de un nuevo fármaco, tanto por su papel en la autorización de comercialización de un nuevo producto, como por sus elevados costes y por las consecuencias sanitarias y económicas que se derivan de sus resultados.

La metodología y diseño de los ensayos clínicos ha generado un gran volumen de investigación y de literatura científica. En el primer capítulo se han revisado los principales enfoques que se utilizan para determinar el tamaño de la muestra y otros elementos del diseño. Se ha revisado también la utilización de los modelos de simulación en el ámbito del diseño de ensayos clínicos.

La revisión realizada de la literatura ha permitido constatar que la mayoría de los enfoques que se aplican en la actualidad al diseño de ensayos clínicos, incluyendo los que utilizan modelos de simulación, no tienen en cuenta todos los aspectos relevantes para la optimización del diseño conjuntamente. Lo que propone precisamente esta tesis como principal aportación es integrar todos estos aspectos en un modelo general de simulación para la optimización del diseño de un ensayo clínico según criterios y supuestos explícitos.

4.1.1 Modelación y simulación

Tal como señala Hale (2000), muchos ensayos fracasan en su objetivo de obtener los resultados previstos debido a posibles errores cometidos en el diseño del ensayo, por ejemplo, en la selección de una variable de respuesta inadecuada, de un número de centros demasiado pequeño o por no haber previsto correctamente el impacto de los abandonos. Este autor apunta a los modelos de simulación como una herramienta de gran utilidad potencial para mejorar el protocolo, ya que permite estimar los resultados esperados de diseños

alternativos e identificar los diseños óptimos, evitando así los costes de llevar a cabo un ensayo con un diseño erróneo.

Las fases del ensayo clínico en las que se ha centrado este trabajo son el reclutamiento y el seguimiento. En consecuencia, los modelos desarrollados se componen de un sub-modelo de reclutamiento y un sub-modelo de seguimiento.

El sub-modelo de reclutamiento tiene una estructura similar a la de los modelos de colas y otros modelos que representan procesos industriales y de servicios. Las variables relacionadas con el estado de salud no tienen un papel relevante en este sub-modelo.

En cambio, el sub-modelo de seguimiento tiene como elemento básico un proceso de enfermedad que los tratamientos evaluados en el ensayo clínico pretenden precisamente modificar. En este sentido, dicho sub-modelo puede considerarse un caso particular de modelo de evolución de la enfermedad, lo que permite que su desarrollo pueda beneficiarse de la amplia experiencia acumulada en este campo. La especificación de la evolución de la enfermedad es un aspecto importante cuando se plantea el llevar a cabo un ensayo clínico. Los modelos de la evolución tienen un proceso parecido al modelo de seguimiento de un ensayo clínico. En realidad, el modelo de seguimiento de un ensayo clínico se basa en el modelo de la enfermedad que se intenta tratar mediante la realización de un ensayo clínico, por lo que se hace necesario conocer la evolución de la enfermedad antes de construir el modelo de seguimiento.

Se ha visto en el segundo capítulo que los modelos tienen distintas estructuras dependiendo de las características de la enfermedad. Pero una misma enfermedad puede ser modelada de muchas formas distintas, dependiendo de los objetivos del análisis y de la disponibilidad de información. Una de las conclusiones de esta tesis es que los modelos de estados de salud discretos y otras modalidades de modelos de Markov son aparentemente los más adecuados para representar la evolución de muchas enfermedades y, por extensión, para modelar el seguimiento de un ensayo clínico con objetivos de optimización, debido a su flexibilidad y versatilidad para incorporar los efectos de los tratamientos sobre la salud y sobre la utilización de recursos, así como los nuevos conocimientos sobre la historia natural de la enfermedad y los efectos de nuevos tratamientos. El capítulo 2 intenta mostrar como en el caso de la infección por el VIH los modelos se han ido modificando para adaptarse a los resultados de la investigación sobre la dinámica de la enfermedad y a los efectos de las nuevas terapias –especialmente el tratamiento con antirretrovirales– que transformaron una enfermedad de progresión rápida e irreversible en una enfermedad de tipo crónico, en la que muchos afectados logran detener el deterioro de su estado de salud o incluso mejorarlo. El modelo piloto desarrollado por el autor ha de entenderse como un paso más en esta línea de

adaptación de los modelos a las nuevas realidades. No obstante, la mayor complejidad de este modelo hace que las necesidades de información para particularizar los resultados a un contexto concreto crezcan significativamente, lo que nos lleva a la situación paradójica de que disponiendo del modelo teórico sea difícil la obtención de resultados fiables y válidos. En cualquier caso, estos modelos muestran las necesidades de información y permiten orientar la generación futura y de recopilación de datos sobre la enfermedad, que podrán nutrir los modelos futuros.

Como conclusión, los modelos de simulación tienen una gran flexibilidad para ajustarse a diversos contextos de optimización. En el análisis anterior, se planteaba una optimización sin restricción presupuestaria, pero el modelo podría ajustarse fácilmente para optimizar el diseño en un contexto de restricciones presupuestarias o de otro tipo. Por ejemplo, si sólo se dispusiese de 5 mil unidades monetarias o de 10 meses para realizar el ensayo clínico, se podrían analizar diferentes situaciones para conseguir los objetivos de la optimización bajo esta restricción.

4.1.2 Validación, selección y eficiencia estadística

En el capítulo 3 se ha utilizado la simulación para estimar los parámetros del modelo estadístico e identificar el modelo que minimiza las diferencias entre los resultados del ensayo clínico de lipodistrofia y los resultados de la simulación. En el modelo de varianza de efectos mixtos con variabilidad diferente para los dos grupos (MVS) la selección de los parámetros del modelo estadístico que mejor se ajusta a los datos reales dependió de la variabilidad de la variable de respuesta observada en el último periodo de seguimiento del ensayo clínico, es decir, en el cuarto periodo de seguimiento. Los resultados de la simulación han demostrado que si la variabilidad y la correlación entre visitas se mantienen constantes en todos los periodos de seguimiento, el modelo tiene mejor ajuste según el primer criterio para las tres variables finales de respuesta simultáneamente. En el caso del modelo de varianza de efectos mixtos con variabilidad diferente para los dos grupos y cambiante en el tiempo (MVCN) la diferencia tipificada de las medias es siempre inferior al 2,1% y la diferencia relativa en las desviaciones típicas es inferior al 0,8%.

La selección del modelo más adecuado podría tener en cuenta otros criterios, tales como la capacidad relativa de predicción entre los modelos. Este criterio de validación de los modelos no se ha podido aplicar en nuestro caso dado que no se ha llevado a cabo ningún ensayo clínico real y como referente empírico sólo se disponía de los datos del ensayo clínico que se han utilizado para determinar los parámetros del modelo.

Para determinar la eficiencia estadística y poder identificar la especificación del modelo estadístico que la maximiza se ha comparado la potencia estadística resultante de utilizar las tres variables finales de respuesta descritas en el capítulo 3. Ello permite minimizar el tamaño de la muestra necesaria para alcanzar la significación estadística que requieren los resultados del ensayo, para que pueda considerarse un éxito. En este análisis hemos supuesto que la variable final de respuesta es parte de los componentes del diseño que pueden elegir los que lo desarrollan. Esto puede no cumplirse en la realidad ya que a menudo las agencias reguladoras de los medicamentos imponen unas variables de respuesta determinadas, lo que supone una restricción al diseño en este punto.

4.1.3 Eficiencia económica y optimización

El enfoque propuesto en esta tesis va más allá de la eficiencia estadística y considera también como objetivo la optimización o eficiencia económica. Los análisis realizados en esta tesis ilustran las posibilidades de los modelos de simulación en la optimización del diseño de los ensayos clínicos en la línea sugerida por Backhouse (1998). Sin embargo, aunque esta tesis sigue el modelo de Backhouse, se ha ido introduciendo la consideración de la incertidumbre en el resultado de los ensayos. En este sentido, en lugar de conceptualizar el resultado en términos de éxito cierto, lo hace en términos de potencia estadística, es decir, de éxito esperado. Igual que en el trabajo de Backhouse, la limitación de nuestro trabajo es la falta de información válida para estimar los costes y los beneficios asociados al ensayo y a la posterior comercialización del producto.

Los resultados de la tabla 3.18 (capítulo 3) muestran, por ejemplo, que una potencia estadística del 90% puede conseguirse con diversos diseños. Si se utiliza, por ejemplo, un centro, dos periodos de seguimiento y la variable final de respuesta C, el ensayo clínico tiene una duración esperada de 38 meses y un coste total esperado de 255 mil unidades monetarias. En cambio, con seis centros, cuatro periodos de seguimiento y utilizando la variable de final de respuesta L, el tiempo se reduce a 14 meses y el coste total esperado a 67 mil unidades monetarias. Ello se debe fundamentalmente a los menores costes de oportunidad de la segunda opción. En otras palabras, la primera opción implica comercializar y utilizar el producto 28 semanas más tarde que la segunda. Este retraso implica un coste en términos de beneficios no realizados de 144 mil unidades monetarias.¹³ La conclusión obvia es que la no consideración de los aspectos económicos en el diseño de los ensayos clínicos puede suponer unas pérdidas sustanciales para el patrocinador y para la sociedad. En el primer caso,

¹³ En realidad, se deberían actualizar los flujos de beneficios y costes antes de agregarlo, lo que no se ha hecho para no complicar innecesariamente el ejemplo numérico.

por la reducción de ingresos y beneficios, en el segundo, por que se pierde o retrasa la oportunidad de mejorar la salud y calidad de vida de la población.

La robustez del modelo podría verificarse con más rigor ampliando el análisis de sensibilidad a otros supuestos, por ejemplo, ampliando el análisis de resultados a intervalos de confianza observados o valores máximos y mínimos plausibles a las variables inciertas a las que se ha dado valores puntuales (como es el caso de los costes), o utilizando distribuciones empíricas –si están disponibles– como forma de entrada de los datos.

Por otra parte, se podría aumentar la precisión en la determinación de los valores óptimos de los parámetros, haciendo simulaciones con valores intermedios en el entorno de los valores para los que se obtienen los costes totales más bajos.

4.2 Aportaciones

La aportación central de esta tesis es concebir el ensayo clínico como un problema de optimización económica. Bajo este enfoque el promotor del ensayo clínico intenta maximizar un beneficio económico o sanitario sujeto a una restricción de recursos. Dado el carácter multidisciplinar del problema, el enfoque adoptado ha requerido la integración de conocimientos e información de distintos ámbitos de investigación en un modelo de simulación cuyo objetivo es optimizar el conjunto de todos los elementos del diseño.

La conceptualización de un modelo para la optimización económica de un ensayo clínico significa un avance innovador del que podrán beneficiarse los futuros diseños de ensayos clínicos, abriendo una nueva línea potencial de investigación y desarrollo a los estudiantes, tanto de estadística como de simulación, de nuestro país. Además, tanto la metodología como los resultados se pueden extrapolar a otros contextos, tales como los modelos de coste-efectividad, coste-beneficio, modelos de políticas sociales, estudios de gestión de una empresa o un hospital. La aplicación de este enfoque beneficiará también a las empresas innovadoras, a las que permitirá una mayor probabilidad de éxito en la realización de ensayos clínicos a un menor coste y, en último término, a los pacientes, que eventualmente podrán disponer de un mayor número de avances terapéuticos en un tiempo más corto y a un coste inferior.

En segundo lugar, se ha aplicado un enfoque innovador para la validación y selección del modelo estadístico que mejor reproduce los resultados de un ensayo clínico. Este enfoque se podría extrapolar a otros ámbitos.

Las principales limitaciones de la tesis pueden resumirse en los puntos siguientes:

a) La variedad de disciplinas necesarias para abordar los objetivos de la tesis han hecho muy difícil identificar y aplicar los métodos más novedosos que caracterizan el estado del arte en cada una de ellas o incluso desarrollar nuevas metodologías. El aspecto innovador y la aportación de esta tesis, tal como ya se ha indicado, hay que buscarlo en la integración de conocimientos de distintas disciplinas.

b) Una segunda limitación de la tesis es el no haber podido desarrollar un modelo de simulación como parte de un proceso de diseño de un ensayo clínico, tal como se había planteado originalmente el trabajo. Ello ha impedido disponer de todos los datos requeridos por el modelo y, por otra parte, validar el modelo de forma prospectiva con los resultados del ensayo.

c) Finalmente, el ensayo clínico sobre lipodistrofia que ha permitido llevar a cabo la aplicación empírica del modelo tenía un tamaño de la muestra relativamente pequeño a efectos de estimar los parámetros (probabilidades de transición) requeridos por un modelo de estados de salud discretos. Sin embargo, este es el tipo de modelo que queríamos desarrollar por su flexibilidad y adecuación a los objetivos de la optimización económica mediante simulación y porque el autor de la tesis había llevado a cabo la mayor parte de su investigación y los trabajos empíricos previos sobre este modelo.

4.3 Investigaciones futuras

Los trabajos futuros a realizar como continuación de esta tesis son los siguientes:

(1) En primer lugar, se trabaja en una línea de investigación que permitiría desarrollar un modelo general de optimización en el que se plantee el diseño óptimo en términos de maximización del beneficio neto esperado. Según el promotor, los beneficios serían: o bien el beneficio económico, o bien los beneficios en salud, que podrían, eventualmente, expresarse en unidades monetarias mediante el método de la disponibilidad a pagar u otros enfoques habituales en evaluación económica.

El beneficio neto del ensayo clínico puede expresarse con la fórmula siguiente:

$$BNEC = [1-\beta] * BVM[n-d] - C$$

Donde:

$1-\beta$: es la probabilidad de éxito del ensayo.

BVM : es el beneficio de la venta del medicamento por año.

- d*: es la duración total del ensayo.
- n*: son los años de venta del medicamento.
- C*: es el coste total del ensayo clínico.

Este enfoque de optimización se instrumentará mediante el modelo de estados discretos de salud que se describe en el Anexo 5. El modelo incluirá un procedimiento automatizado basado en un algoritmo de optimización que incorpora todos los parámetros del diseño y todas las combinaciones posibles con el fin de maximizar el beneficio neto del ensayo. En definitiva, se pretende desarrollar un sistema de optimización automatizada.

(2) En segundo lugar, se podría integrar el enfoque propuesto en esta tesis en un proceso de diseño y realización de un ensayo clínico real, a fin de contrastar su viabilidad y utilidad y poder validar el modelo con resultados prospectivos. Alternativamente, se podría plantear aplicar el modelo a ensayos clínicos ya realizados de los que se disponga de información suficiente para poder llevar a cabo validaciones retrospectivas y estimar los beneficios que se hubiesen podido derivar de la aplicación de nuestro enfoque en su diseño.

(3) Finalmente, se podría plantear la posibilidad de aplicar los modelos construidos para la optimización del ensayo clínico a estudios de Fase IV, tales como estudios de seguimiento y coste-efectividad. Ello requeriría, en una primera fase, adaptar el modelo del ensayo clínico a las condiciones de práctica real a fin de asegurar la validez externa.

Anexos

Anexo 1 Simulation Models in Optimising Clinical Trials Studies: A General Approach

A continuación, reproducimos una parte inédita de nuestro trabajo en el campo de los ensayos clínicos que ilustra el enfoque de optimización mediante simulación que se está proponiendo en esta tesis.

INTRODUCTION

Authorisation of a new treatment requires a conduction of experiment of clinical trials to demonstrate the efficacy and safety of the new treatment. This type of experiment may need long time to carry out and probably with a high cost. Regarding with notification, one should think about the needs of a mechanism that help reducing such time and cost, and this will lead to improve the chances of success in the trial development. Many clinical trials may fail to achieve their objectives because of making errors that may arise from protocol design, end point selection or sample size (Hale et al., 2000). Consequently, both the impossibility to confirm the hypothesis and the delay in the market delivery of the new product will happen. At planning clinical trial, one would like to avoid the problems described above by solving some questions: what are the cost and the duration of the trial under our hypothesis?

Specially when the interest of the trial is to maximise the power of the trial. Which sample size is required when the interest of the trial is to minimise the cost or the duration?. So foreseeing and optimising the results of clinical trials before they have been conducted are necessary to have an idea about what would happen if. In order to design and conduct an experiment like a safety or efficacy clinical trial, the researchers usually follow a serial of consecutive steps that will attempt to fulfil the objectives of the experiment (Altman D, 1991, Armitage and Berry 1994, Bakke.O et al., 1994, Pocock S, 1983). In figure 1.1, there are principal steps to carry out a clinical trial: 1. Protocol design. 2. Clinical trial approval. 3. Recruitment and follow-up. 4. Output data preparation. 5. Statistical analysis and interpretation of results. However, the most important work to be carried out is the one in step 3 since the time and cost of the experiment will be, given a certain accrual rate, a function of the number of participating centres (c), sample size (n), recruitment time (r) and follow-up period (f). Although the rest of steps may be done with fixed time and cost, the method used here can be extended to such steps if we consider them as variables. In this paper, we show how we can optimise complex clinical trial design by using a simulation model based on a stochastic process. This model represents a general and a simple

design of clinical trials, but it can easily be extended to any kind of design or experiment. In section 2, relevant parameters for optimising clinical trial are introduced. In section 3, there is an introduction to simulation model. In section 4, a basic version of a discrete event and a Monte Carlo simulation are introduced. In section 5, implications of the extension of the model to cost-effectiveness studies are discussed. In section 6, discussion of this work and his limitations are presented.

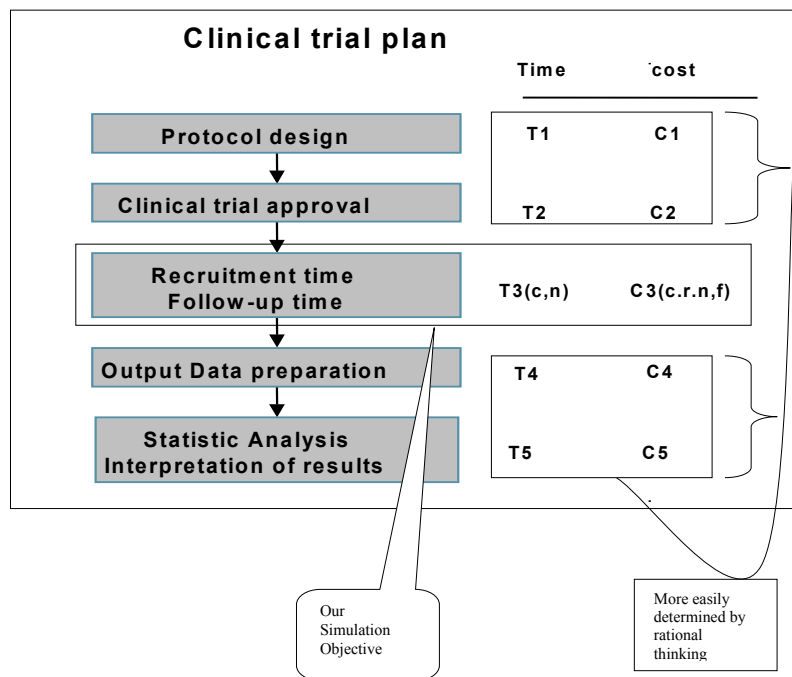


Figure 1.1 Principal steps to carry out a clinical trial

OPTIMISING CRITERION

We consider that the design of a clinical trial is an optimisation problem to test hypothesis on safety or efficacy of a given treatment. So, at the phase of the design, analysts or sponsors may be interested in determining the optimal design based on several optimising elements such as statistical power, significance level, total cost or duration of the trial. These elements can be combined to find out the optimal design. Cost and duration can be added in the total cost of the design, by attaching a money value to the excess duration of the trial, estimated as the gains foregone due to the delay in market launch.

But these elements are a function of design variables like sample size, number of centres, follow-up, number of end points and eligibility criteria.

To achieve such optimisation, we may face difficulties to get precise results caused by the fact that some exogenous variables may influence their estimation. These exogenous variables value may be unknown and they need to be estimated, or may be known, such as: 1. Recruitment time of all required patients to take part in the trial. 2. Fixed cost of the trial. 3. Cost per patient. 4. Cost per centre. 5. Clinical outcome rates (mortality, morbidity and adverse effects). 5. Drop out rate (constant or depend on time of follow-up) (Lakatos et al.,1992).

According to the above arguments, different optimising approaches based on the design and exogenous variables can be assumed, for instance:

- To minimise trial cost, subject to a maximum duration and minimum power constrains.
- To minimise duration subject to a maximum trial cost and minimum power constrains.
- To maximise power, subject to a maximum trial cost and duration constrains.
- To maximise a function of two optimisation variables, subject to take the third one as constrain.
- To maximise a function of the three optimisation variables.

A GENERAL SIMULATION MODEL FOR OPTIMIZING CLINICAL TRIAL DESIGN

1) Calculation algorithm

We assume that a new treatment has become available for improving survival in patients with chronic active hepatitis and so a clinical trial is planned to confirm the efficacy of this new treatment on survival times of patients suffering the disease. The conceptual model consists of two sub-models, A and B, with two calculations respectively. The first calculation output is based on sample size, total cost and total time, of clinical trial. And the second is based on the power, total cost, total time of clinical trial, respectively. In branch A, we consider the inputs data of the model are (A1): type error I (α); type error II (β); follow-up period; number of centres participated, and arrival time between consecutive arrivals to clinical trial centres (we consider it that has a shape of Poisson distribution with exponential inter-arrivals). After different scenarios, we get the optimal results of sample size, total cost and total time (A2). In branch B, the only difference that we made is that we considered that the sample size as input data (B1) and the power of the trial ($1-\beta$) as output data (B2).

2) Structure of the model

We developed a general simulation model to represent a controlled clinical trial and test the effect of a standard treatment on survival from a given disease and the expected improvement in survival under a new treatment. We used SIGMA for Windows software to develop the computer code of the model (Schruben LW, 1995). Figure 1.2 shows a graphical representation of the model using SIGMA where the cycles are the states and arrows are transitions between this states. CN= number of centres, FUP= follow-up time (1=one week, one months, one year, etc.) PC= survival rate under standard treatment, CC= drop out rate, DELTA= effect size, TERM= termination condition (1=sample size termination, 2= power termination), NR= centre identification, N= number of entry patients, CY= total duration of the trial, CTOT= total cost, N1= number of patients assigned to standard treatment, N2= number of patients assigned to new treatment, Y= duration of follow-up period, LC= number of departures under standard treatment, LT= number of departures under new treatment, Alive and Alive1= number of survivals under standard and new treatment respectively, M, M1= number of deaths under standard and new treatment, respectively; FAB= commonly chosen value of the significance level α (0.05) and power $1-\beta$ (0.9). Mashed 1991, page 255).

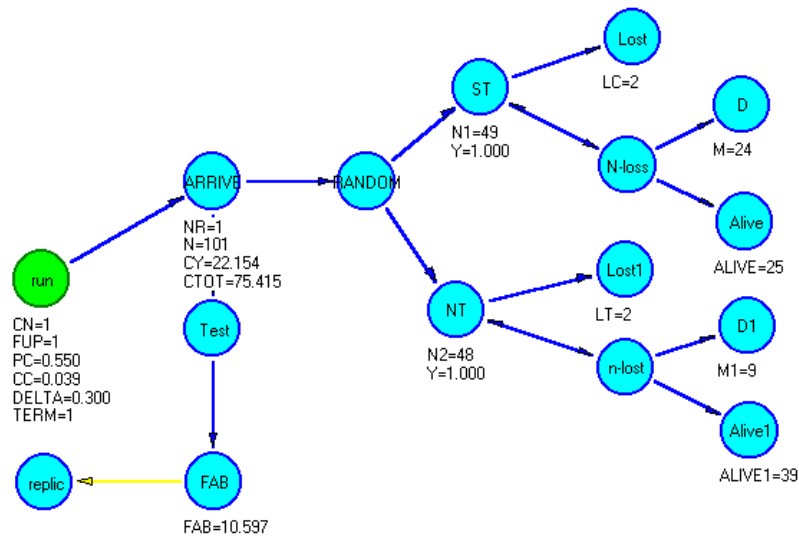


Fig. 1.2 Graphical representation of the simulation model.

Table 1.1 show the transitions of movement of patients in the model based on transitions probabilities; these probabilities are based on survival rates and drop out rates.

Model States	Description
RUN	The initial state of the model where the initial conditions of running the model are set, these conditions are: number of centres, follow-up period, rate of survival by a standard treatment, rate of drop out, difference in effect between the two treatments
ARRIVAL	Patients arrive to the trial
RANDOM	Patients enter the randomisation process
ST /NT	Patients are assigned to standard treatment / New treatment
LOST / LOST1	Patients departure from the trial on the Standard / New treatment group
M / M1	Patients died under Standard /New treatment

Table 1.1: Description of states of the model

The common inputs are: error type I ($\alpha=0.05$), survival rate under standard treatment, different values of effect size, drop out rate, number of centres, follow-up period, distribution of arrivals time, cost per centre participant, cost per patient, cost of recruitment time and, cost of follow-up period. When the simulation model starts running with the initial conditions, patients arrive to the each centre trial, the arrival time and the cost of recruitment will be estimated since the time of trial started, and the cost of each centre will be added. Then, each patient enters the random process in the Random State and will be assigned to standard treatment or new treatment. Assuming that the first patient is assigned to standard treatment, this patient will be followed-up for determined period, during the follow-up period, the model will first evaluate if the patient departures from the trial or continues and then evaluates if the patient dies or not. At the end of the follow-up period the model estimates the results of this patient and the next patient will enter the random process and continues as the previous patient, and one by one until the simulation achieves the termination conditions. At the end, the results of the trial will be estimated. After all a set of repeated runs is performed with the same values to assess variability and robustness of the results to randomness and sets of runs are performed with different values of the exogenous variables to assess robustness to uncertainty on precise values of these variables.

5. PRACTICAL EXAMPLE

Using a hypothetical example, we will employ the simulation model to examine different cases based on different termination conditions to get results of the trial. First, the simulation will be stop according to different values of sample size and, second; the simulation will be stop according to fixed power of the trial.

The first case: we will set different values of sample size, of effect size and of number of centres, with the following input data:

Sample size = 100 200 300 400 500

$\Delta = 0.05$

Follow-up: 1 period = 1 year

$S_s = 0.50$ effect size = 0.15 0.20 0.25 0.30

Drop out rate = 0.02

Allocation ratio: 1

Number of centres: 1, 3, 6

Arrivals to centres: Poisson process with arrival rate of 10, 6, 4, 5, 7, 3 patients a month.

Cost per centre participant: 65th\$

Cost per patient: 1th\$

Cost of recruitment: 1h\$

Cost of follow up period: 1th\$

We estimate the power, total cost and total duration of the trial when the number of centres is 1, 3, or 6. So, we run the model for each value of sample size and each value of effect size for one hundred runs and we get the power of the trial (fig. 1.3) and, total cost and duration (fig. 1.4).

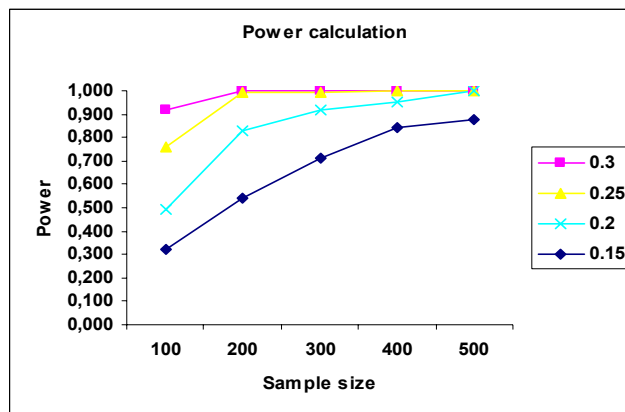


Fig. 1.3 Results of power calculation

We set sample size and effect size of the new treatment, and we get the power of each combination when the level of statistical significance is 0,05. It can be seen that for 0.15 of effect size and different values of sample size, the power of the trial is ranging from 33% to 88%, so if we want to arrive to 80% we only need 400 patients but when the interest is to arrive to 90% then we may still need more than 500 patients. But for 0.3 of effect size we do not need less then one hundred patients to arrive to more than 90% of power. However, these calculations can be easily carried out by traditional statistical analysis or it cab founded in statistical tables at the end of any statistic books. But when the objective of the study is to assess this calculation in parallel with other parameters, such as the cost or the duration of the trial then switching to the use of simulation models is the most appropriate method.

In table 1.2, we have the results of total cost and duration when the effect size is 0.15 and number of centres is 1, 3 or 6. As we saw in results 1, for sample size of 400 patients the power is more than 80%. The duration required based on number of centres 1, 3 or 6, is 51.887, 31.849, and 23.253 months, respectively and the total cost is 285.252, 296.248, and 314.88. So, these results provide us three different designs and the selection of the optimal design depends on the choice of analysts and, perhaps, sponsors of the trial.

2N	One-centre		Three-centres		Six-centres	
	Time	Cost	Time	Cost	Time	Cost
100	22,086	76,052	16,933	88,537	14,730	107,817
200	31,937	145,693	21,876	157,687	17,559	176,755
300	41,997	215,495	26,893	226,984	20,426	245,838
400	51,887	285,252	31,849	296,248	23,253	314,888
500	60,873	354,836	36,334	365,382	25,822	383,830

Table 1.2. Total duration and cost

But apparently, the three centres design is the best selection since it requires lower duration. Even it requires more money; the additional quantity paid for conducting the trial is returned by the quantity gained due to early product introduction into the market.

The second case: we will set different values of sample size, 0.15 of effect size and 6 centres, with the same input data as the first case with some changes: two periods of follow-up and survival and drop out under standard treatment vary over two periods time.

Follow-up : two-periods, 1 period = 1 year

$S_s = 0.50_{y1} \quad 0.55_{y2}$

Drop out rate = $0.02_{y1} \quad 0.04_{y2}$

We run the model one hundred times for each sample size, we estimate the power of the trial, the total mean cost and the mean duration of the trial. The results of the calculation of the power for two periods as it appears in figure 1.4 indicates that if we conduct a clinical trial for two periods of time (2 years) with 300 patients we would achieve approximately 85% of trial power, and we could achieve the same power if we conducted it for one year with 500 patient. In this case there is no clear statement that we can do regarding with the optimal design. In this situation, is better to analyse more information about the total duration and total cost.

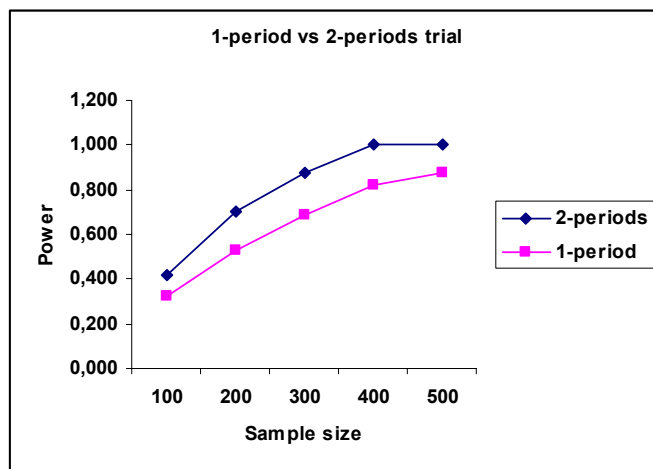


Fig. 1.4 Results of statistical power of the trial

In table 1.3, if we look at the design of two periods with 300 patients and at the one period design with 500 patients, we would note that the cost and duration of the trial are very similar due to higher recruitment time in one period design.

2N	One-period		Two-periods	
	Time	Cost	Time	Cost
100	14.730	107.817	21.333	145.736
200	17.559	176.755	24.737	252.087
300	20.426	245.838	27.587	358.535
400	23.253	314.888	30.934	464.656
500	25.822	383.830	31.991	570.454

Table 1.3. Total duration and cost

The third case: we set the power of trial to 90% with the following input data:

$\alpha = 0.05$

Follow-up: 1 period = 1 year

$S_s = 0.50$ effect size = 0.15 0.20 0.25 0.30

Drop out rate = 0.02

Allocation ratio: 1

Number of centres: 1

Arrivals to centres: Poisson process with arrival rate of 10 patients a month.

Cost per centre participant: 65th\$

Cost per patient : 1th\$

Cost of recruitment : 1h\$

Cost of follow up period : 1th\$

And we run the model one hundred simulation for each value of effect size until each run reaches 90% of trial power and we get the sample size required and confidence interval for sample size, total cost and total duration. Here we only compute the results of model so it is just an estimation of output parameters of the model. In figure 1.5, we have set the power of the trial to 90% and different effect size, than display the sample size required and their 95% confidence interval.

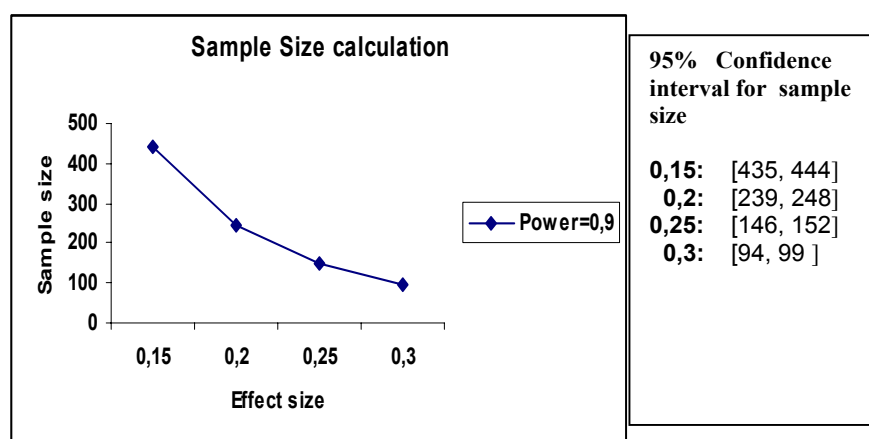


Fig. 1.5 Results of the point estimate of sample sizes and its confidence intervals for different effects size

In figure 1.6, we display the results of total cost as a function of total duration for each value of effect size and a power of the trial of 90%.

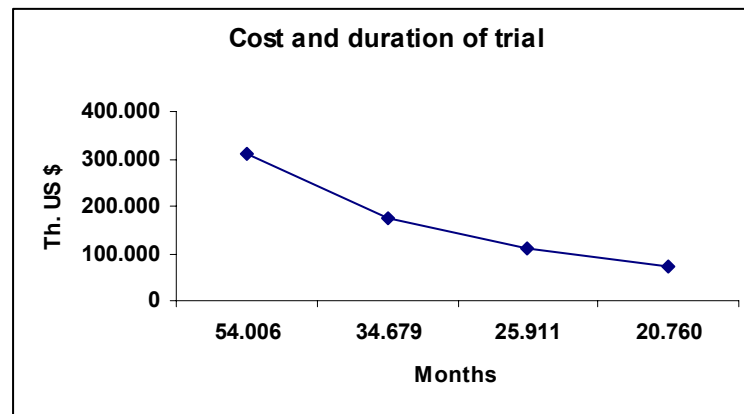


Fig. 1.6 Results of duration and cost for different effects size

EXTENSION

The objective of cost-effectiveness analysis is estimating the impact of a new product or a new treatment on health and resources used. Such analysis is frequently based on the results of clinical trials; however these analyses try to estimate the effects of a new treatment in real practical conditions, not experimental conditions. This requires adjustment of clinical trial results to reflect the real application of the treatment. The type of the model that we are using for the clinical trial design is widely used in cost-effectiveness analysis. So, it is easy to apply it to such analysis.

DISCUSSION

A framework for optimising clinical trials design based on power of trials, statistical significance level, total cost and duration of clinical trials has been presented. Development of a simulation model also has been conducted to show the potential use of the model to combine factors and estimate the results of the optimal design of complex clinical trials. Monte Carlo methods allow us to perform multiple hypothetical experiments to determine the effects of different factors on sample size, power, cost and duration requirements. In thinking about optimal design of clinical trials, one should always designs the experiment not only based on sample size and power, total cost and total duration (recruitment time and follow-up period) should also be analysed. The method of extension of the model to other types of experiment and cost-effectiveness analysis is discussed. The main advantage of simulation model is speeding up the process of carrying out clinical trials at minimum cost; therefore the clinical trial will be, surely, viable. The major limitation of the model implemented here is that it does

not represent any specific clinical trial, however it is very easy to adapt to any specific design of complex experiment in present clinical trials.

FUTURE WORK

The continuation of the present work is applying the model to real clinical trial that already conducted to ensure the validity of the model implemented here. And exploring changes in sample size determination under alternative and less restrictive assumptions. Usually sample size determination requires, in addition to some relevant parameters, such as power or effect size, a further application of some nuisance parameters as, for example response behaviour in the placebo group. The role of these nuisance parameters can be analysed with classical formulas. But, if the specification of the behaviour of the patients cannot be represented by a single parameters for a known distribution, functional analysis becomes useless. Our present work is devoted to show the practical advantages of our approach in those situations.

Anexo 2 Modelo de simulación para la búsqueda de dosis en un ensayo clínico de respuesta dicotómica

En este anexo se presenta una breve descripción de un modelo de simulación para un ensayo clínico de Fase II. Este trabajo es el resultado de una beca fruto de la colaboración entre Soikos y una empresa farmacéutica líder en el sector, que quiere mantener su anonimato.

A partir de la información disponible sobre la eficacia de la dosis del tratamiento de referencia o placebo, se extrapolan los resultados a otras dosis. Esta información se obtuvo de un ensayo clínico con las características siguientes: aleatorio, doble ciego que comparaba dos tratamientos: control (placebo) y el tratamiento nuevo con una dosis del 0,01 mg. en pacientes. El tiempo de seguimiento fue de 4 meses, cada mes el paciente realizaba una visita.

La variable de respuesta es la probabilidad de mejorar la enfermedad a los 4 meses. Se utiliza una escala de puntuación para determinar el grado de mejora. Esta escala es de un rango, de peor a mejor -1, 0, 1, 2, 3, 4, 5 correspondientes a 100%, 90%, 75%, 50%, 25%, 0%, peor que el valor basal, respectivamente.

Descripción del modelo

El modelo de estados discretos de la figura 2.1 representa un proceso de estados de salud reversibles con un espacio de tiempo (*Peor, Mejor*). El estado *peor* representa el estado de un individuo con una determinada enfermedad, el estado *mejor* representa el estado del individuo con la mejora de dicha enfermedad. Supongamos que M describe el horizonte temporal del modelo. Por lo tanto, durante este horizonte del modelo, los individuos estarán distribuidos entre los dos estados de salud (*Peor, Mejor*).

La reversibilidad indicada por las flechas que apuntan hacia un estado u otro no siempre tienen la significación de reversibilidad. Más adelante estudiaremos como la reversibilidad se convierte en no-reversibilidad. El estado *peor* es el estado inicial, es decir los pacientes siempre entran en el modelo por este estado o, mejor dicho, todos los pacientes son enfermos. El otro estado posible al cual los pacientes pueden hacer transiciones es el estado *mejor*, asumiendo que los pacientes reciben un tratamiento médico para curar la enfermedad que sufren. Para realizar transiciones entre los dos estados o permanecer en el mismo estado se han definido dos parámetros de probabilidades, p es la probabilidad de estar en el estado *mejor*, $1-p$ es la probabilidad de estar en el estado *peor*. Estas probabilidades tienen doble sentido, dependiendo del estado actual del paciente.

Cuando los pacientes están en el estado *peor*, la p sería la probabilidad de pasar al estado *mejor*, y $1-p$ es la probabilidad de permanecer en el mismo estado. En cambio, cuando los pacientes están en el estado *mejor*, la p sería la probabilidad de permanecer en el mismo estado, y $1-p$ sería la probabilidad de pasar otra vez al estado *peor* durante el próximo intervalo de tiempo.

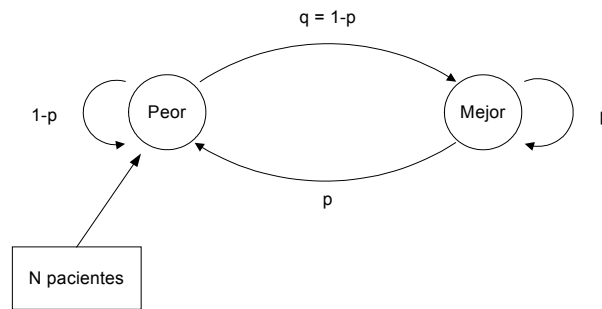


Fig. 2.1 Modelo de estados discretos

Supongamos que N es el número total de pacientes que entran en el modelo de simulación. $M = 1, 2, 3, \dots$ es el número de periodos de tiempo en los cuales se observa el estado de salud del paciente.

Este periodo de tiempo puede ser cualquier lapso de tiempo (una semana, un mes, un año, etc.). p es la probabilidad de pasar del estado *peor* al estado *curado* y $q = 1-p$ es la probabilidad de permanecer en el estado *peor*. Este modelo consiste en que los dos estados de salud son reversibles, el estado *peor* sigue siendo reversible y el estado *mejor* también lo es dependiendo de la probabilidad de recaer p .

Cuando los pacientes están en el estado *mejor*, la transición hacia atrás, al estado *peor* viene determinada por la probabilidad p , suponiendo que los pacientes mejoran y empeoran otra vez, pero en dos intervalos diferentes de tiempo. La probabilidad de volver a padecer la enfermedad es igual a la probabilidad inicial cuando el paciente entra el modelo.

Probabilidad de transición

Las probabilidades de transición han sido calculadas mediante la transformación del logaritmo de P_i con la siguiente fórmula:

$$P_i = \frac{e^{(\beta_0 + \beta_1 T_{1i} + \beta_2 E_{2i})}}{1 + e^{(\beta_0 + \beta_1 T_{1i} + \beta_2 E_{2i})}}$$

Donde:

P_i : es la probabilidad de pasar al estado mejor

β_0 : constante

β_1 : coeficiente del tratamiento

T_{1i} dosis (placebo, 0.1%, 0.5% y 1%)

β_2 coeficiente del tratamiento de la suma de puntuación en la visita basal.

E_{2i} la suma de puntuación en la visita basal.

Para la ilustración del cálculo, supongamos que la puntuación de la enfermedad en un paciente es 7. Se puede sustituir los coeficientes del modelo logístico con los valores hipotéticos que se muestran en la tabla 2.1.

	coef
Dosis	180,99
Puntuación	-0,54
Constante	0,93

Tabla 2.1 los parámetros del modelo logístico

$$\text{Logit}(P_i) = 0,93 + 180,99 * 0,01 + (-0,54 * 7) = -1,0431$$

$$P_i = \frac{e^{(-1,0431)}}{1 + e^{(-1,0431)}} = 0,261$$

Si el paciente entra en el tratamiento placebo (dosis = 0):

$$\text{Logit}(P_i) = 0,927 + 180,99 * 0 + (-0,54 * 7) = -2,853$$

$$P_i = \frac{e^{(-2,853)}}{1 + e^{(-2,853)}} = 0,055$$

Ejecución del modelo de simulación

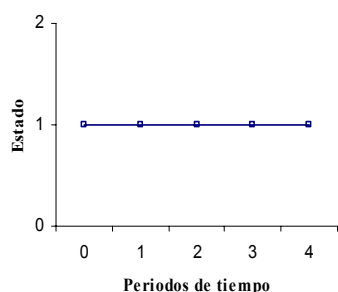
Supongamos que el pacientes i , $i = 1, 2, 3, \dots$ en tiempo $t = 0$ entra en el modelo por el estado *peor*. Se calcula la probabilidad de pasar al estado *mejor*, utilizando el modelo logístico. La probabilidad de transición calculada depende de la puntuación, la dosis.

En el primer intervalo de tiempo $t = 1$ se evalúa si el paciente hace transición hacia el estado *mejor* o permanece en el mismo estado. El modelo realiza dicha evaluación mediante un generador de números aleatorios de distribución uniforme $U [0,1]$. Si el número generado está por debajo o es igual a la p , el paciente pasa al estado *mejor*. Si el número generado está por encima de la p , el paciente se queda en el estado *peor*.

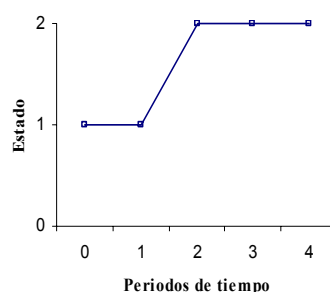
Supongamos que el paciente pasa al estado *mejor* en el segundo intervalo de tiempo $t = 2$, se evalúa si vuelve a recaer y pasa hacia el estado *peor* o se queda en el estado *peor*. El paciente se seguirá moviendo de esta forma, entre los dos estados, hasta llegar al final del tiempo previsto del modelo que está predefinido por el parámetro M . Es decir, cuando $t = M$, el modelo parará, el paciente saldrá del modelo y un paciente nuevo entrará en él.

A continuación, el paciente nuevo seguirá el mismo procedimiento que el anterior con la misma probabilidad p . Se sigue realizando este procedimiento paciente por paciente $i = 1, 2, 3, 4, \dots$, hasta que $i = N$, N es el máximo número de pacientes predefinido. Es decir, cuando $i = N$ el modelo no permite la entrada a más pacientes.

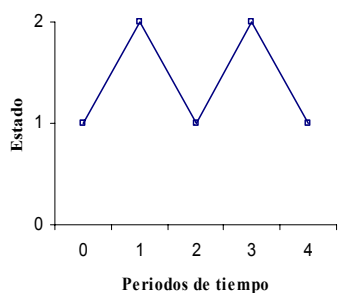
En la figura 2.2 se muestran cuatro gráficos de simulaciones (a, b, c, d) de pacientes en las que el paciente entra el modelo en el tiempo 0, se mueve entre los estados de salud y en el tiempo 4 abandona el modelo.



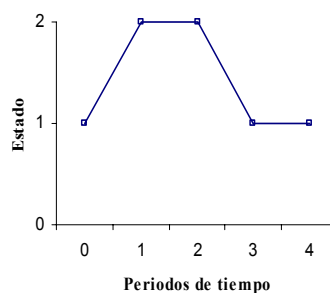
(a) El paciente permanece en el estado peor en todos los periodos de tiempo



(b) En el primer periodo, el paciente pasa al estado mejor y se queda hasta el final.



(c) El estado de salud del paciente cambia continuamente



(d) El estado de salud del paciente cambia temporalmente.

Fig. 2.2 Cuatro situaciones de cuatro pacientes en las que el modelo estima el tiempo total de estar en el estado 2 de cada uno de ellos. Cuando el Estado = 1, el paciente está en el estado peor y cuando el Estado = 2, el paciente está en el estado mejor.

Resultados

Supongamos que la probabilidad de mejorar la salud y el nivel de dosis es una relación logística. Se ha realizado 5000 simulaciones para evaluar el modelo. Estas simulaciones se han repetido para cada nivel de dosis. El resultado de estas simulaciones se muestran en la tabla 2.2.

Dosis	Visitas	N° sim	N° peor	N° mejor	P. Of mejora	95% IC	
						bajo	alto
Placebo	1	5000	4819	181	0.036	0.031	0.042
	2	5000	4708	292	0.058	0.052	0.065
	3	5000	4595	405	0.081	0.074	0.089
	4	5000	4428	572	0.114	0.106	0.123
0,001	1	5000	4790	210	0.042	0.037	0.048
	2	5000	4663	337	0.067	0.061	0.075
	3	5000	4524	476	0.095	0.087	0.104
	4	5000	4325	675	0.135	0.126	0.145
0,005	1	5000	4551	449	0.090	0.082	0.098
	2	5000	4372	628	0.126	0.117	0.135
	3	5000	4113	887	0.177	0.167	0.188
	4	5000	3732	1268	0.254	0.242	0.266
0,01	1	5000	4018	982	0.196	0.186	0.208
	2	5000	3671	1329	0.266	0.254	0.278
	3	5000	3212	1788	0.358	0.344	0.371
	4	5000	2736	2264	0.453	0.439	0.467

Tabla 2.2 Resultados de la simulación para la probabilidad de mejorar

Tal como se ha demostrado la curva de mejora es logística a medida que aumenta la dosis. Sin embargo pueden haber situaciones que esta curva no tiene un forma conocida, puede ser debido a que la probabilidad de transición no constante. Lo que se propone es, modificar el modelo para que representa una probabilidad dependiente del tiempo y ejecutar el modelo bajo esta modificación. También se puede utilizar el modelo para recalcular los parámetros del modelo logístico que optimizan la probabilidad de mejora. Así, como el cálculo del tamaño de la muestra, aumentando o bajando el número de las visitas para obtener la combinación óptima entre pacientes-visitas. Sin embargo es más eficiente tener un diseño con una reducción del número de visitas.

Anexo 3 Optimización de ensayos clínicos mediante simulación

Estudio presentado en conferencia de Asociación Latina para el Análisis de los Sistemas de Salud (ALASS), Toledo 26-28 de sept. 2000. Autores: Ismaïl Abbas, Erik Cobo, Joseph Casanovas, Joan Romeu, Joan Rovira.

RESÚMEN

Introducción: El paradigma del ensayo clínico es que, respetando los derechos de los pacientes actuales, debe obtener la máxima información para los futuros enfermos minimizando el tiempo, el coste y el número de casos.

Objetivos: Desarrollar una aplicación informática que permita simular los resultados de un ensayo clínico para conocer el efecto del diseño y del análisis en la eficiencia estadística, en el tiempo de seguimiento y en el coste del estudio.

Datos y métodos: El método utilizado es la simulación de eventos discretos y individual de Monte Carlo. Los datos del modelo provienen de un reciente ensayo clínico abierto, aleatorizado y multicéntrico, cuyo objetivo era evaluar el cambio en la distribución de la grasa corporal al sustituir los inhibidores de la proteasa (IP, grupo C) por otras combinaciones de tratamiento antirretroviral (nevirapina; grupo N).

Resultados: El modelo de simulación replica correctamente los resultados del ensayo clínico. La incorporación de nuevos centros, permite reducir el tiempo de recogida de datos pero se aumenta el coste total del ensayo. El tiempo necesario para recoger a 60 pacientes, en un centro, es de 7 meses aproximadamente y el coste es de 15.000€. Si se aumenta el número de centros a 3 y 6 centros, el tiempo de reclutamiento se reduce a 2 y 1 mes, respectivamente y el coste alcanza los 18.000 y 28.000€, respectivamente.

Palabras claves: Optimización de ensayos clínicos, Simulación discreta, regresión lineal, Análisis de Costes

Introducción

La infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el desarrollo posterior de SIDA son, actualmente, unos de los principales problemas de salud pública en el mundo. Pasados más de 20 años desde que se descubrió el primer caso, el impacto de la epidemia en los sistemas de salud es bien conocido. Por otro lado, la adherencia al tratamiento antirretroviral es cada vez más difícil, debido entre otras causas, a efectos secundarios como la lipodistrofia y otras

toxicidades relevantes. Para facilitar el rápido acceso de los pacientes a los nuevos tratamientos, es necesario optimizar el diseño y desarrollo de los ensayos clínicos previos a la comercialización. El uso de instrumentos matemáticos, estadísticos e informáticos permite prever los valores óptimos de las variables que definen el diseño del estudio (tiempo de reclutamiento, tiempo de seguimiento, número de casos, número de centros, etc.) y que se traducen en un coste asociado y en un tiempo necesario para finalizar el estudio. Los modelos de simulación son unas técnicas de computación que pueden contribuir en la investigación y el desarrollo de nuevos tratamientos de infección por VIH (Abbas et al. 2000), especialmente, en la optimización del diseño de los ensayos clínicos (Además del área del diseño de los ensayos clínicos, estos modelos pueden ser aplicados a otras áreas del campo sanitario, como: 1) evaluación del servicio de organizaciones sanitarias, por ejemplo, hospitales (reducción en las listas de espera); 2) estudios de evaluación económica de medicamentos (coste-efectividad); y 3) sistemas de economía de financiación (coste-beneficio) (Brennan et al. 2000).

Objetivos

El objetivo principal del proyecto ha sido desarrollar aplicaciones y técnicas que permitan simular diferentes situaciones que pueden encontrarse a la hora de diseñar un ensayo clínico, analizándolas en búsqueda de diseños óptimos que, o bien minimizan el coste, o bien minimizan la duración total del ensayo clínico.

Material y Métodos

Se ha aplicado el método de la simulación de eventos discretos y individual de Monte Carlo (Hale 2000, Halpern et al. 2000, Veyrat-Foyet et al. 2000) . Se ha utilizado una herramienta flexible para la construcción del modelo (*SIGMA for windows*) utilizando datos recogidos a partir de un reciente ensayo clínico abierto, aleatorizado y multicéntrico, cuyo objetivo era evaluar el cambio en la distribución de la grasa corporal al sustituir los inhibidores de la proteasa (IP, grupo A) por otras combinaciones de tratamiento antirretroviral (nevirapina; grupo B), con el fin de controlar la lipodistrofia asociada al tratamiento en pacientes infectados por el VIH. La población del estudio consiste en pacientes de cualquier género, diagnosticados de síndrome de lipodistrofia asociada al tratamiento IP, con $CD4 > 100$ células/mm³ y carga vírica indetectable durante más de 6 meses. El estudio se ha realizado en dos pasos: 1) Validación de los resultados del modelo, comparándolos con los resultados del ensayo clínico. 2) Realización de diferentes escenarios para encontrar el diseño óptimo del ensayo clínico. Las variables del ensayo clínico utilizadas en este trabajo han sido los niveles plasmáticos de colesterol a los meses 3, 6, 9 y 12 de seguimiento observados en los dos grupos de tratamiento (Control y Nuevo).

Los datos referidos al coste han sido proporcionados por el gerente de la fundación IRSI-La Caixa, y figuran en la siguiente tabla:

Coste por centro	6.500 €
Coste por visita	30 €
Coste mensual del reclutamiento	1.000 €

El modelo estadístico

Sea x_{it} el nivel del colesterol del paciente i en el tiempo t . Podríamos describir el cambio de dicho nivel entre dos determinaciones consecutivas de tiempo mediante el siguiente modelo de regresión lineal:

$$Y_{i, v+1, T} = \beta_{1, v, T} + \beta_{2, v, T} Y_{i, v, T} + \varepsilon_{i, v, T}$$

Donde:

$Y_{i, v+1, T}$: es el nivel de colesterol de i paciente, $v+1$ visita en el tratamiento T .

$\beta_{1, v, T}$: es el coeficiente constante de la visita v y el tratamiento T .

$\beta_{2, v, T}$: es el coeficiente de la tendencia de la recta de la regresión de la visita v y el tratamiento T .

ε_i : es el error estadístico de media 0 y de varianza σ^2 de la visita v y el tratamiento T .

La estimación de los coeficientes de este modelo puede verse en la tabla 3.1.

	t0		t1		t2		t3		t4	
	m1	m2	m1	m2	m1	m2	m1	m2	m1	m2
β_1	-	-	112	35	58	66	108	93	43	89
β_2	-	-	0.5	0.8	0.7	0.7	0.5	0.6	0.8	0.6
σ^2	-	-	35	24	36	22	43	24	33	31

Tabla 3.1 Estimación de los coeficientes del modelo de regresión, utilizando los datos originales. $m1 =$ grupo A (C), $m2 =$ grupo B (N).

Simulación

La figura 3.1 muestra una representación de los parámetros de entrada y los de salida contemplada por la simulación. Sean $1-\beta$ (80%) la potencia estadística del ensayo y Δ (-2) el efecto del tratamiento experimental respecto al tratamiento control. En función del estadístico escogido para el análisis (por ejemplo, el test de t), se obtiene el número de casos necesarios para detectar la diferencia Δ entre los dos tratamientos. A partir de este número de casos, el tiempo de la recogida de los datos y del número de centros participantes en el ensayo y mediante una función del coste con estos tres parámetros, se estima el coste total necesario para finalizar el ensayo clínico. Los objetivos finales de la simulación son, a partir de diferentes tamaños de la muestra, en uno o más centros, estimar el tiempo y el coste totales del ensayo, para cada tamaño de la muestra.

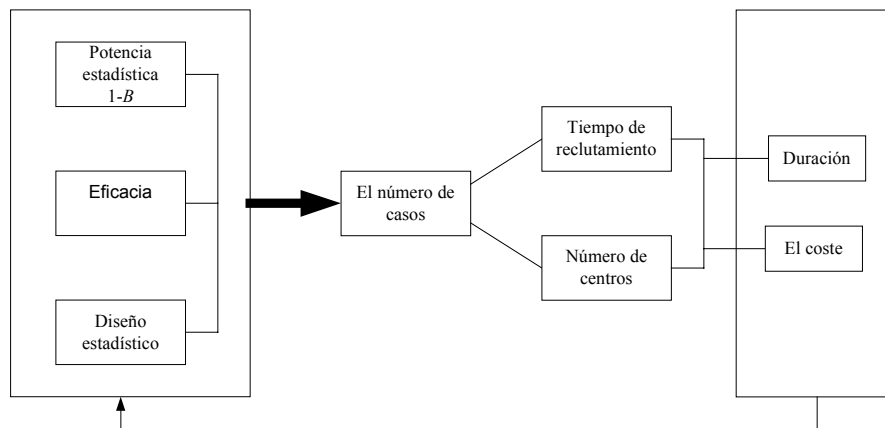


Fig. 3.1 Representación gráfica del algoritmo realizado por la simulación.

Análisis estadísticos comparados

Para comparar la evolución del nivel del colesterol entre los dos grupos, se podrían plantear varias estrategias de análisis estadístico. En el presente trabajo se estudian las 4 siguientes medidas del efecto, que se compararán entre los grupos mediante el test de la t :

- a) Valores observados en el último periodo de seguimiento.
- b) Diferencia entre el nivel promedio del colesterol en los 4 periodos y el nivel basal.
- c) Diferencia entre el último nivel del colesterol a los 12 meses y el nivel basal.

- d) El ajuste de una recta de regresión en cada caso que permita estimar la tendencia

Primera aproximación a la validación del modelo

La estructura del modelo ha sido validada por los investigadores del ensayo clínico del SIDA. Una vez validado el modelo clínico, se ha estudiado si se reproducen correctamente los resultados del ensayo clínico. Por ello, hemos realizado 1000 simulaciones para cada grupo del tratamiento. En la tabla 3.2 figura los resultados de la comparación con los datos reales entre los dos estadísticos más relevantes, media y desviación típica, tanto en valores absolutos como tipificados respecto a la desviación típica original. Se observa que las diferencias tipificadas de la medias (DST) y las desviaciones típicas relativas (DSR) están siempre por debajo del 10% de la desviación típica pero sólo en el caso de la primera variable final de respuesta, L. Mientras en el caso de las otras variables finales de respuesta esta diferencia está aún por encima del 10%. Lo que permite decir, en una primera aproximación a la validación que vendrá completada por una mayor profundización tal como mencionemos.

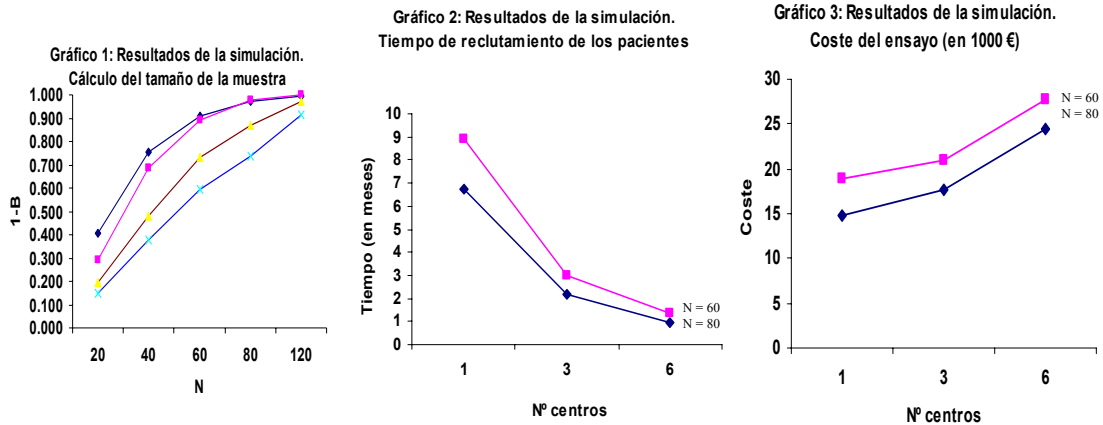
		Medias		Varianza		Medias		Varianza	
		Tto. N	Tto. C	Tto. N	Tto. C	DSM	DST	DSD	DSR
Variables finales de respuesta	L	212,98	208,16	35,19	50,45	2,004	0,055	1,214	0,026
	C	-0,51	-5,33	50,43	62,00	3,046	0,072	12,021	0,279
	M	-9,92	-0,44	32,08	47,01	1,143	0,033	4,012	0,115
	S	1,51	-2,22	21,31	26,90	1,071	0,063	6,167	0,348

Tabla 3.2 Resultados de la simulación, medias y desviaciones típicas. Diferencia absoluta y tipificada entre los resultados reales y los de la simulación

Resultados de las simulaciones

Los resultados obtenidos a partir de la simulación, se resumen en las gráficas 1, 2 y 3. En el gráfico 1, puede verse la potencia alcanzada en función de diferentes tamaños de la muestra. De arriba a bajo aparecen las diferentes definiciones de respuesta utilizadas (L, C, M, S). Basándose en la primera definición de respuesta (a) (puesto que se ha validado el modelo mediante esa definición), en los gráficos 2 y 3, puede verse que al aumentar el número de centros, disminuye el tiempo de reclutamiento, pero se incrementa el coste del ensayo clínico. Suponiendo que la tasa de recogida es de 8 pacientes al mes, si se realiza el ensayo con 60 pacientes,

en un centro, haría falta un 7 meses a un coste de 15.000€. Mientras realizar el mismo ensayo en 3 o 6 centros, es necesario añadir un coste adicional de casi 18% o 65%, respectivamente, pero el tiempo de reclutamiento de los datos se reduce en un 68% y 86%, respectivamente.



Conclusiones

Los resultados de este estudio han permitido aportar metodología avanzada del campo de la optimización en los ensayos clínicos, (concretamente los de la infección por VIH). Se muestra cómo se puede utilizar el modelo para identificar, previamente a la autorización del estudio, cuáles son las preguntas que deben ser planteadas y estudiadas con cuidado y cómo la simulación permite asegurarse de que los parámetros utilizados para realizar el cálculo de la muestra son, por lo menos, coherentes. Asimismo, la simulación permite acercarse al diseño óptimo de un ensayo clínico en cuanto a costes y duración en presencia de variables de diseño, tal como el tamaño de la muestra, los tiempos de inclusión y de seguimiento, el número de centros participantes y la magnitud de eficacia esperada. Como resultados prácticos de este proyecto se muestra el beneficio en información que se obtiene alargando o reduciendo el período de seguimiento de los pacientes; aumentando o bajando el número de centros implicados; e incluso cambiando la definición de la terapia que se utiliza como control.

En la presente simulación no se ha estudiado el efecto del tiempo de seguimiento ni el efecto de incorporación de nuevos centros en la eficiencia estadística de las diferentes medidas. Creemos que, para ello es preciso, mejorar previamente la validación de la reproducción de los resultados mediante el uso de, por ejemplo, la matriz multivariante de varianzas y covarianzas, lo que permitiría conocer si el nivel de sofisticación del modelo estadístico es razonable. Asimismo, otra línea de trabajo futura es estudiar las implicaciones de la falta de ajuste entre los

datos observados y los simulados: ¿qué consecuencias puede tener en las estimaciones cada nivel de desajuste?

Los datos de costes proporcionados por los responsables del ensayo clínico, son aproximadas y no se permiten llegar a conclusiones precisas sobre la estimación del coste total del ensayo clínico ni, en consecuencia, sobre el diseño óptimo que minimiza el coste del ensayo. Como continuación de este proyecto, se recogerá toda la información de recursos utilizados durante el desarrollo del ensayo clínico.

Anexo 4 Planificación del ensayo clínico HPTN 035

Propuesta de desarrollo y aplicación de un modelo de optimización de un ensayo clínico de Microbicidas para la fundación *Family Health* de Estados Unidos durante una estancia en la Universidad de OHIO. Autores: Enrique Seane, Joan Rovira y Ismail Abbas.

A Simulation Approach for Optimizing the Design and Implementation of HPTN 035 Phase II/III Safety and Effectiveness Study of the Vaginal Microbicidas BufferGel and 0.5% PRO 2000/5 Gel (P) for Prevention of HIV Infection in Women.

I. Simulation approach for optimizing the design and implementation of clinical trials

Simulation may be defined as a computer technique that imitates the operation of a real-world system as it evolves over time. This is done by means of a model, which is a collection of assumptions about the operation of the system, represented as mathematical and logical relationships between the variables of interest in the system. Models can be deterministic, based on non-random variables, or stochastic, including at least one random variable [8,9]. The most widely simulation models used in health care are discrete and stochastic. This type of models evolves over time by representing state variables that change only at discrete points in time. A Markov model is an example of how these models are applied in the context of health interventions [2,8,9]. Choosing the best design to prove the hypothesis before conducting the clinical trial demands to explore different design options and its consequences on statistical significance of results, cost and duration of the trial. Therefore, designing the clinical trial becomes an optimization problem based on three main criteria (statistical significance, duration and cost). Where statistical significance is a constraint and duration and trial cost are the objectives of the optimization. At the phase of design, analysts or sponsors are interested in determining the optimal design based on the criteria function of several parameters including: sample size, number of centers, length of follow-up, number of endpoints, eligibility criteria, and statistical analysis. Researchers could face difficulties to obtain accurate results because of lack of information about variables used in the model. Once the clinical trial has started, monitoring the implementation and development of the trial will allow researchers to optimize decisions that will be made along the trial: e.g. adding new sites, increasing follow up time, or increasing recruitment capacity in existing centers.

Simulation models allow researchers and sponsors of clinical trials:

- To combine data from different sources (meta-analysis, experts opinion, economists, specialists) for planning and realizing an estimation of resources used and costs under quantitative assumptions (e.g. HIV incidence).
- To explore different design options and its consequences on the statistical significance of results in supporting the trial hypothesis, cost and duration of the trial.
- To obtain better designs, optimizing time, number of patients and centers, and cost.
- To help researchers and sponsors in conducting and understanding the clinical trial design.

II. Potential applications of using a simulation model for decision making along the htpn 035 clinical trial

A simulation model for the Phase II/III safety and effectiveness study of the vaginal microbicides BufferGel and 0.5% PRO 2000/5 Gel (P) for the prevention of HIV infection in women (HPTN 035) clinical trial is proposed. The simulation would help researchers: 1) to find the optimal design to prove the effectiveness hypothesis before conducting the HPTN 035 clinical trial; and 2) to monitor the implementation and development of the HPTN 035 clinical trial to allow sponsors and researchers to optimize decisions that will be taken along the clinical trial.

The main objective of using a simulation model for designing the HPTN 035 clinical trial is to increase the likelihood of a positive trial result leading to FDA approval within the cost and time constraints. Once the trial has started, the model will combine results available up to the time and simulation of results for the remaining trial time. Monitoring the trial will allow sponsors to optimize decisions that will be made along the trial: e.g. adding new sites, increasing follow up, or increasing the recruitment capacity in existing centers. Additionally the information derived from the simulation would allow sponsors to become rapidly aware of the need to take any action as a response of unforeseen events that may compromise the feasibility or success of the trial, for instance, in the hypothetical case that the planned budget for the trial became insufficient, the trial sponsors could react by searching for additional funds and trying to convince donors on the basis of evidence provided by simulation.

The simulation model will include parameters and assumptions such as: recruitment rate, withdrawal rate, baseline HIV infection rate, end point, effectiveness of prevention treatments, and follow up time. Changes in these assumptions could affect costs, exceeding the budget constraints of the HTPN

035 clinical trial without being able to prove the effectiveness of the prevention treatments.

The advantage of using a simulation can be illustrated by imagining the possible consequences of a hypothetical change in selected parameters and assumptions of the model. For example, if the recruitment rate observed in the clinical trials is lower than expected, the simulation model will project the effects of this change on costs, time and statistical significance. Additionally, the simulation model could project the effects of alternative corrective measures to overcome the reduction in recruitment, such as: increasing the number of centers, giving more incentives to the participants or extending the duration of the trial. The model will show how these corrective measures would affect the cost, time and statistical significant of the trial.

Another example could be an increase in salaries and training costs due to higher than expected turnover rate. The simulation model would display the impact of the new situation in overall costs and would allow sponsors to explore different alternatives suited to minimize this impact such as dropping one of the trial arms, discontinuing the trial in the centers with higher turnover rate, or establishing/reinforcing the incentives for the retention of trial participants.

Using another example, the infection rate observed in the non-treatment and placebo arms of the trial could be lower than the baseline infection rate included in the estimations of the trial sample size. Simulating the effect on costs of increasing the number of participants, dropping one of the study arms, increasing the duration of the trial, or searching for a population with higher risk would allow sponsors to implement effective correction measures.

III. Simulation model design

1. Core Tool: The Simulation Model

A simulation model will be applied for optimization of the design of the HPTN-035 clinical trial. Advanced statistical methods will be employed to fit the simulation model, to test its validity and to analyze the simulation output. The core of the model will be based on discrete event and Monte Carlo methodology. A discrete event simulation software will be used to generate the model. This software includes mechanisms for combining data to obtain statistical outputs for the simulation and for graphically representing the simulation models.

The methodology of discrete event simulation model consists of the following steps:

- Identifying the relevant objects and elements of the model
- Selecting the attributes and variables of each type of entities (in this case of clinical trial, the entities are the patients)
- Identifying the relationship between the variables and the probability distribution for each variable
- Defining the conceptual model
- Computerizing the simulation models
- Executing the simulation model based on different scenarios
- Validating and verifying the functions of the models
- Reporting final results

The graphical representation of the models will be done following these steps:

- Defining the objects of the real world system and the entities that will be moving through the system
- Defining interactions and movements between objects
- Integrating all the models components within the simulation package used.

For the optimization of the initial design, the model will use data from literature, previous experience, and experts' opinion. In this first stage, virtual patients will enter the trial according to a Poisson distribution initially based on assumptions and previous experience. At later stages, the function defining arrival of patients will be based on actual data of each center in the previous months. If necessary, the model can consider a arrival distribution changing over time.

In order to achieve the objectives of the project, clinical and economical data from existing or planning clinical trials will be required, for instants:

- Eligibility criteria
- Accrual duration (time to recruitment of subjects)
- Follow-up periods
- HIV infection rates
- Treatments effectiveness
- Safety events rates
- Use of resources
- Type error I and type error II.

2. Basic Simulation Model for the HPTN 035 Clinical Trial

Using information from the HPTN 035 protocol, a simulation model was defined for identifying the relationships between the different variables included in the study.

The proposed model displays the clinical trial from center establishment to the evaluation of the last patient. The model presents the analysis at the site-specific level and simulate the effects of changes in assumptions such as infection rate, accrual, or retention rates on trial outcomes. The model starts with the establishment of the centers. The number of centers is a exogenous variable decided by the clinical trial sponsor. The model will also allow increasing the number of centers involved in the trial. Once the centers are established, the model assigns to each center 1/n-centers of 750 patients for screening using a Poisson distribution. The number of 750 patients was chosen after assuming that only 50% of patients screened would be actually enrolled in the trial. Next, 1/n-centers of 375 patients are enrolled in each center. Patients are randomized within each center and assign to one of the four alternative treatments. Next, patients are sent home with a follow up appointment for clinical evaluation scheduled one month after the enrollment date. Part of the patients will voluntarily abandon the clinical trial and another set of patients will be withdrawn from the study by clinicians. Following trial assumptions an annual withdrawal rate of 19% is included in the model. Patients retained in the study will be evaluated in the follow up visit for HIV and other events. Patients will be followed up for 12-24 months. Patient follow up will continue until the last study (or exit visit). Several primary and secondary end points will be calculated, including HIV infection rate, other event rate, adverse drug events, and prevention treatment acceptability. The costs included in the simulation model are screening, recruitment, and follow-up visits. Other costs, including fixed costs, such as center establishment, will be included in posterior versions of the model. Follow up costs of women infected and the cost of microbicide products will also be included in the cost analysis.

The model will simulate changes requested by the FDA or the sponsors in parameters such as: p-value, sample size, number of centers, accrual rate, and center budgets. The graphical representation of the model can be seen in Figure 4.1. The figure displays the states and inputs of the model.

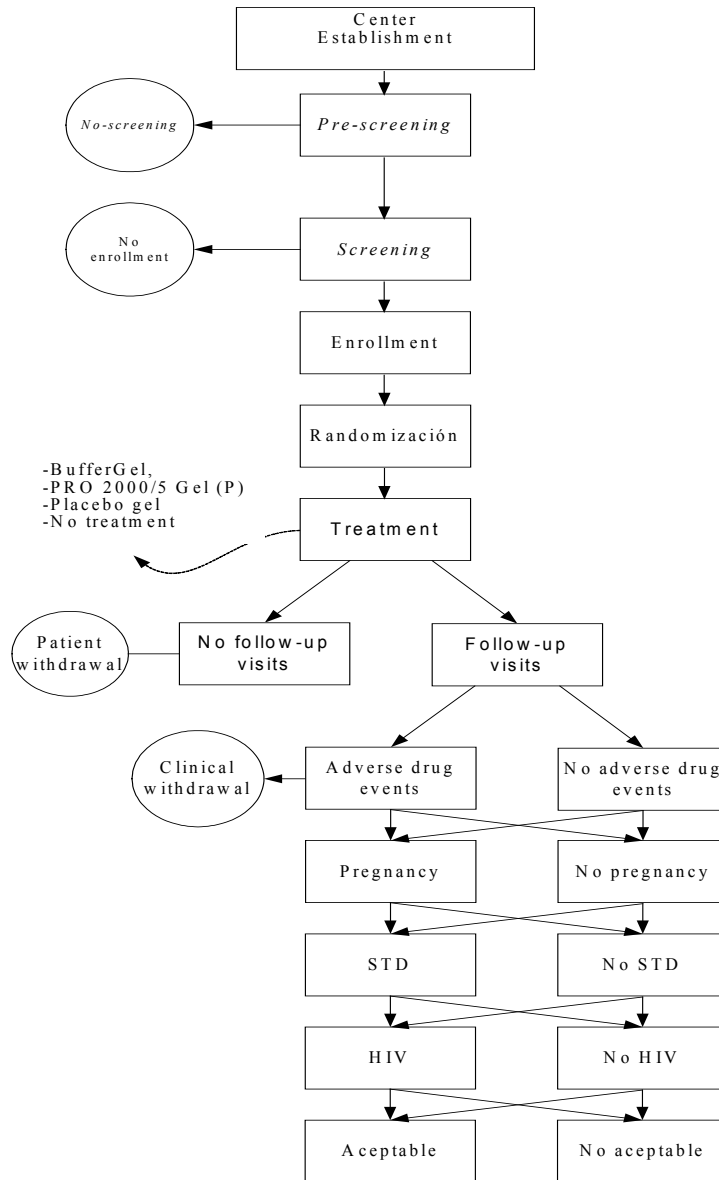


Fig. 4.1 HPTN 035. Phase III Effectiveness Study of the Vaginal Microbicides BufferGel and 0.5% PRO 2000/5 Gel (P) for the Prevention of HIV Infection in Women

3. States and pathways of the model

Participants in the trials are assigned to one of the following states of the model in each instant of time.

1. Arrival: Participants arrive to one of the eight centers of the trial following a Poisson distribution.

2. Pre-Screening: Potential participants are pre-screened before screening.
3. Screening: Potential participants are screened before enrollment. A submodel will be included in the proposal to analyze the stages of pre-screening, screening, consent, and enrolment. The model will monitor the impact of key reasons for non-enrollment, particularly refusal to consent, medical ineligibility, and other factors deemed likely to be salient.
4. No Screening: Potential participants that did not pass the pre-screening will be excluded from the study. Reasons for no screening will be controlled.
5. Enrollment: Only 79% of potential participants screened will be enrolled in the trial.
6. No enrollment: Potential participants that did not pass the screening (21% of participants screened) will be excluded from the study. Reasons for no enrollment will be controlled.
7. Randomization: Participants will be equally randomized to one of the treatment groups (BuffGel, Pro2000/5 Gel, Placebo, No-treatment).
8. Treatment: Patients receive one of the four treatments and leave the center.
9. Patient Withdrawal: Participants can withdraw at any time from the study. Reasons for patient withdrawal will be controlled.
10. Follow-up Visit: Patients return to the center one month after the enrollment.
11. No Follow-up Visit: Participants that do not return to the next visit can be withdrawn from the study (patients can also be provisionally discontinued from the study, and return to the centers for a follow-up visit in a posterior date). Reasons for no follow up visits will be controlled.
12. Adverse drug events can happen to the participants. Patients with a adverse drug event can be withdraw from the study (clinical withdrawal) or continue in the study. Type of adverse drug events will be recorded. The model will control for patients developing a safety problem and withdrawing from the trial, incorporating data to correct the model for real-time withdrawal due to safety outcomes.
13. Participants can have no adverse drug events and continue in the clinical trial.
14. Pregnancy will occur in a percentage of participants. The simulation will include estimates of pregnancy risk among participants and the modeling the effect of pregnancy on participants' product use (pregnant women will not use the products), risk (e.g., reduction in intercourse frequency as pregnancy proceeds) and other considerations that may affect estimated HIV incidence. The simulation will estimate the effect of pregnancy on trial outcomes and costs.
15. Pregnancy will occur in a percentage of participants.
16. Treatment will be discontinued for pregnant participants. Pregnant patients may return to the treatment after delivery.
17. No pregnant participants will continue the study.
18. Participants can be infected with a STD other than HIV. The model should include a statistical analysis for the STD secondary end points. Modeling the incidence and possible impact on secondary STD outcomes might be useful in terms of a guide to study management, again with the proviso that the HPTN

SDMC will manage the analyses of primary and secondary outcomes confidentially.

19. Participant can be free of any STD (other than HIV).
20. HIV: Health state of participants with HIV infection. The HIV infection and no HIV infection states indicate the two alternative health states for each individual in each period of time.
21. No HIV: Health state of participants without HIV infection.
22. Acceptable. Initial self-reported acceptability data as a guide to potential differentials in follow-up rates will be incorporated into the model. Averaged scores on acceptability questionnaires in the first 3-6 months of the study will be estimated to predict follow-up. The simulation will include a submodel to estimate product acceptability and its effects on outcomes and costs.
23. No Acceptable. Participants can consider not acceptable the treatment. Reasons for no acceptability will be controlled.

4. Inputs

The inputs of the basic model are based on the following parameters:

- Number of centers
- Recruitment rate
- Follow up: 12 to 24 months.
- Screening visits: One screening visit per participant.
- Enrollment visits: One enrollment visit per participant enrolled in the trial.
- Follow up visits: Monthly visits and quarterly HIV testing.
- Baseline HIV infection rate: 5.67 per 100 person/year.
- Reduction in HIV infection rate using BuffGel or Pro2000/5 Gel: 33%.
- Number of women screened
- Number of participants enrolled
- Enrollment rate
- Withdrawal rate: 0.19 per year, equivalent to 0.0174 per month.
- Fixed costs
- Variable cost of screening and enrollment
- Variable cost for follow-up visits

5. Running the simulation

The proposed model simulates the clinical trial from center establishment to follow up evaluation of the last participant enrolled in the study.

Potential participants arrive to the centers of the trial following a Poisson distribution with a constant arrival rate for the 24 months of enrollment. The model assumes that the first patient enters the model in the first center, the second patient, the second center, and so on, until the whole sample has been simulated.

Each potential participant will be included in the pre-screening and screening state and the simulation will assign a pre-screening and a screening cost per each of these potential participants. Based on a transition probability of enrollment and using a uniform generator of random variable the simulation will assign each potential participant into one of two states: enrolled or no enrolled. If a potential participant is not enrolled in the trials she will exit the model. If a potential participant is enrolled, then she will be assigned to one of four treatments groups, and enrollment costs will be assigned.

Participants can withdraw any time from the clinical trial. Based on 0.19 transition probability of withdraw and a uniform generator of random variable, the simulation will assign each participant into one of two options: not withdraw or withdraw. Participants that continue in the clinical trial will face 0.0567 per 100 participants per year rate of HIV infection in the placebo and no treatment groups, and 0.038 (0.0567×0.67) per 100 participant per year rate of HIV infection in the treatment groups with the two microbicides. Based on this transition probabilities and a uniform generator of random variable, the simulation will assign this patient into one of two health states: HIV infection or no HIV infection

The model will also include the following states: adverse drug event, no adverse drug event; pregnancy, no pregnancy; and STD, no STD. Treatment acceptability will be included also in the model, with two possible outcomes: acceptable and no acceptable. This process will be repeated for all remaining visits. When the participant reaches the time horizon of the model ($t = 12-24$ months) she exits the simulation and the next participant is simulated. The simulation will repeat this process until all required participants are enrolled and finish the trial follow up period.

IV. Management plan

1. Research Team and Project Organization

Ohio State University researcher will be the principal investigator and project manager of the study. He will be responsible for the timeliness and quality of the

project by overseeing the study design, supervising the technical aspects of the project, and interpreting and summarizing the project results.

Ismail Abbas, Computer Engineer of the Universitat Politecnica de Catalunya, will be co-principal investigator and responsible for design and implementation of the simulation models.

Senior Health Economist at the HDNHE, The World Bank and former Professor of the University of Barcelona will be co-principal investigator of the study and responsible for the technical coordination with the clinical trial team.

A statistician will be responsible for the statistical design of the model.

A research manager will be in charge of the administrative project management.

Additional consultants included in the research team will be included in the team according to the need to bring other knowledge and experience in the areas of simulation modeling, biostatistics and HIV.

2. Plan task

The scope of this study is the simulation model for finding the optimal design of the HPTN 035 clinical trial. Monitoring the implementation and development of the HPTN 035 clinical trial is outside the scope of this initial study.

The study proposed here focuses exclusively on the Phase III clinical trial. Developing a simulation model for the Phase II clinical trial might be a good option, taking into account the similarities and relationships between the two, as it would give the team the possibility of gaining a valuable experience and validating the model with Phase II data.

The project will be done in four months. A draft of the simulation model will be developed during the first two months of the project. The draft will be distributed by IPM to the member of the HPTN-035 team for comments. Upon reception of these comments by the simulation team, the final version of the simulation model will be done and send to IPM.

IPM will give access to the member of the simulation team to data and assumptions used for cost projections of the trial. IPM will also facilitate to the member of the simulation team contacts with protocol members, including clinicians, protocol experts and biostatisticians. IMP will also provide to the modeling team with contacts with accounting persons for each center participating in the clinical trial.

3. Deliverables

The deliverables of this study will be:

- A simulation model based on the HPTN 035 protocol
- Results for the simulation model based on the HPTN 035 protocol including cost, time and statistical significance of results.
- Analysis of three alternative scenarios (worst, baseline, best) changing basic parameters of the HPTN 035 protocol and simulating the effects of this change on cost, time and statistical significance of results.

4. Use of analysis results for academic purposes

The results of the analysis may be used for academic purposes, although confidentiality restrictions may apply regarding the cost information. Specifically, the names of the centers may have to be blinded and cost information would refer to centers by a given code or number.

Researchers and FHI IPM staff will participate in advance review of draft publications using IPM-provided, FHI-provided, or other HPTN035 related information/data. Participation of FHI/IPM staff in authorship of future publications in the different areas of knowledge of the study will be encourage.

Information will not be made available related to trial outcomes that would permit an organization other than the HPTN statistical and data management center [SDMC] to estimate primary or secondary outcomes by study arm.

5. Confidentially Agreement

A confidentially agreement will be signed by the researchers and consultants of the modeling team.

References

1. Law, ML., Kelton, DW. Simulation Modelling and Analysis. 1999. Mc Graw Hill.
2. Brennan A. Akehurst R. Modelling in Health Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics* 2000 May 17 (5) 445-459.
3. Gooley T. Martin P. Fisher L. Pettinger M. Simulation as a design tool for phase I/II clinical trial: An example from Bone Marrow Transplantation. *Controlled Clinical Trials* 1994, 15:450-462.
4. Hale M. Integration of Computer Simulation of Clinical Trials Into the Clinical Development Process. 11th Annual Meeting on: Statistical Methodology in Clinical R&D, 2000. Barcelona, Spain.
5. Kimko H, Reece S. Holford N. Peck C. Prediction of the outcome of a phase 3 clinical trial of an antischizophrenic agent (quetiapine fumarate) by simulation with a population pharmacokinetic and pharmacodynamic model. *Clin Pharmacol Ther* 2000 Nov; 68(5): 568-577
6. Sheiner L. Hashimoto Y. Beal S. A simulation study comparing designs for dose ranging. *Stat. in Medicine*, 1991, 10:303-321.
7. Veyrat-Foyet C, Bruno R, Olivares R, Rhodes GR, Chaikin P. Clinical trial simulation of docetaxel in patients with cancer tool for dosage optimisation. *Clin Pharmacol Ther* 2000 Dec; 68 (6): 677-687.
8. Wayne W. "Operations Research. Applications and Algorithms". Third edition. Curt H Belmont. California 1994.
9. Guasch A., Piera MA. Figueres J., Casanovas J. Modelado y Simulación. Eds. UPC, 2002.
10. Jonsson S. C. The role of simulation in the management of research: What can the pharmaceutical industry learn from aerospace industry. *Drug Information Journal*, 1998, vol 32: 961-969.
11. Ronald L., Kurt H., Hui C., Carl C. Clinical trial modeling and simulation. *Drug Information Journal*, 1998, vol 32: 971-976.

Annex I. The hptn-035 clinical trial

Family Health International (www.fhi.org) is currently the administrative umbrella for the International Partnership for Microbicides (IPM), which will spin off as an independent not-for-profit 501(c)3 organization in early 2003.

The IPM aims at having one topical microbicide on the market by 2010 that has been shown to be effective against HIV at a minimum of 30% effectiveness. There are currently 5-6 products in the pipeline of several pharmaceutical manufacturers.

The FDA routinely prefers two definitive efficacy trials for new drug approval but it would accept a single trial in order to approve a microbicide. The trial should be of high

scientific quality and multicountry. While no known US population offers sufficient seroincidence to make a substantial contribution to an efficacy endpoint, the trial should include at least one site in the USA to establish safety for a population of high risk US women. The main endpoint of the trial should be the HIV infection rate.

Family Health International will manage one effectiveness trial, the phase II/III safety and effectiveness study of the vaginal microbicides BufferGel and 0.5% PRO 2000/5 Gel (P) for prevention of HIV infection in women (HPTN-035). This trial will have the following characteristics: powered to measure effectiveness as low as 33% reduction in incident HIV infection; sample size of 8,450 participants, 4 arms (2 active products, placebo, and counseling); 37 month duration; 8 sites in 7 countries; drop out rates projected to be under 19% based on past experience; and sites paid on a lump sum basis, therefore with a large proportion of costs being fixed.

Main categories of costs for the clinical trial are:

1. Preparation and design
2. Cost per site, including investment in physical and laboratory infrastructure
3. Protocol-related and GCP cost for training approximately 15 participants per site
4. Packaged products (microbicide and placebo) provided in individual single-use, disposable applicators.
5. Screening of potential participants
6. Monthly visits
7. Quarterly HIV and monthly pregnancy tests
8. Central laboratory testing, principally for quality control and quality assurance of local laboratory performance
9. Data analysis performed at specific intervals determined by accrual of targeted endpoints.

Anexo 5 Propuesta de un modelo de estados discretos de salud

Propuesta de modelo de Markov para optimizar el diseño de un ensayo clínico: un futuro ensayo de lipodistrofia en tratamiento con antiretrovirales.

En esta propuesta se construye un modelo nuevo de estados discretos de Markov para la optimización del diseño de un ensayo clínico futuro / nuevo de lipodistrofia en el tratamiento con antirretrovirales de pacientes infectados por el VIH. El objetivo de esta propuesta es construir un modelo de Markov de estados discretos que represente adecuadamente el sub-modelo del seguimiento, es decir, el modelo que representa la progresión de la enfermedad.

En la figura 5.1, se muestra el modelo conceptual del diseño del ensayo clínico, considerando solamente un brazo de tratamiento (puede ser el tratamiento nuevo o el control). El modelo está compuesto por unos estados de salud y probabilidades de transición entre ellos. Además, hay unas probabilidades de transición iniciales que determinan el primer estado de salud del paciente después de la asignación del tratamiento.

ESTADOS DE SALUD DEL MODELO

Se ha transformado la variable del estudio (nivel de colesterol) de continua en categórica, clasificando los pacientes del ensayo en cinco estados de salud en función del nivel de colesterol de cada uno de los pacientes. Estos estados de salud son los siguientes:

1. S_0 : es el estado inicial (basal) de caracteriza el ensayo antes de realizar la asignación del tratamiento. Este estado de salud viene cuantificado mediante una media y desviación típica fijas.
2. S_1 , S_2 , S_3 y S_4 : son el primer, el segundo, el tercero y el cuarto estado de salud del ensayo clínico.

El estado inicial (S_0) es un estado transitorio, ya que los pacientes siempre pasan a un estado nuevo (S_1 , S_2 , S_3 , S_4), mientras los estados posteriores, por un lado, recurrentes y, por el otro, son transitorios y reversibles. Estas características convierte el modelo en un modelo bastante abierto que permite simplificar nuevas situaciones del efecto del tratamiento o otros parámetros tales y como la utilización de recursos, costes del tratamiento.

PROBABILIDADES DE TRANSICIÓN

Tal como se muestra en la figura 5.1, las relaciones entre los estados de salud se determinan mediante probabilidad de transición entre ellos. Probabilidades que determinan el estado inicial del paciente después de la asignación del tratamiento (P_{0j}) y probabilidades que describan el paso entre los estados restantes posteriores a la asignación (la matriz de probabilidad, P_{ij} , $i = 1, 2, 3, 4$, $j = 1, 2, 3, 4$). Las probabilidades de transición de un estado a otro reflejan la frecuencias relativas empíricas de transición de un estadio determinado a cualquiera de los tres estados. El modelo utiliza estas probabilidades de transición en combinación de un generador de números aleatorios que tienen valores entre 0 y 1, para determinar si un individuo, en la simulación, se queda en el mismo estado de salud o pasa a otro el siguiente período de seguimiento del ensayo clínico.

El modelo permite ser modificado para incluir probabilidades de transición dependientes del estado de salud del paciente. Se puede realizar análisis de sensibilidad, asignando valores contando con opiniones de expertos, datos históricos cuando estos existentes. En este modelo no se realiza simulaciones con probabilidades dependientes de seguimiento, solo bastará con las simulaciones basadas en las probabilidades constantes. Sin embargo, se puede utilizar el propio modelo para estimar las probabilidades de transición dependientes o otros parámetros que coinciden con los objetivos del modelo. Estas características, lo convierte en un modelo muy potente no solamente para la optimización sino también para estimar los parámetros futuros modelos.

VARIABLES FINALES DE RESPUESTA

Las variables finales de respuesta para medir el efecto del tratamiento, por un lado, pueden ser las mismas que ha sido implementadas en el capítulo 3 y, por otro lado, puede ser variables cualitativas, tales y como, el número neto de pacientes que estás en cada estado de salud respecto al estado inicial (S_0) de administrar el tratamiento.

FUNCION ESTADÍSTICA

Tal como se ha mencionado anteriormente, el modelo estadístico y el modelo económico pueden ser los mismos que el capítulo 3 o otros modelos, ya que el modelo de Markov permite la modificación flexiblemente.

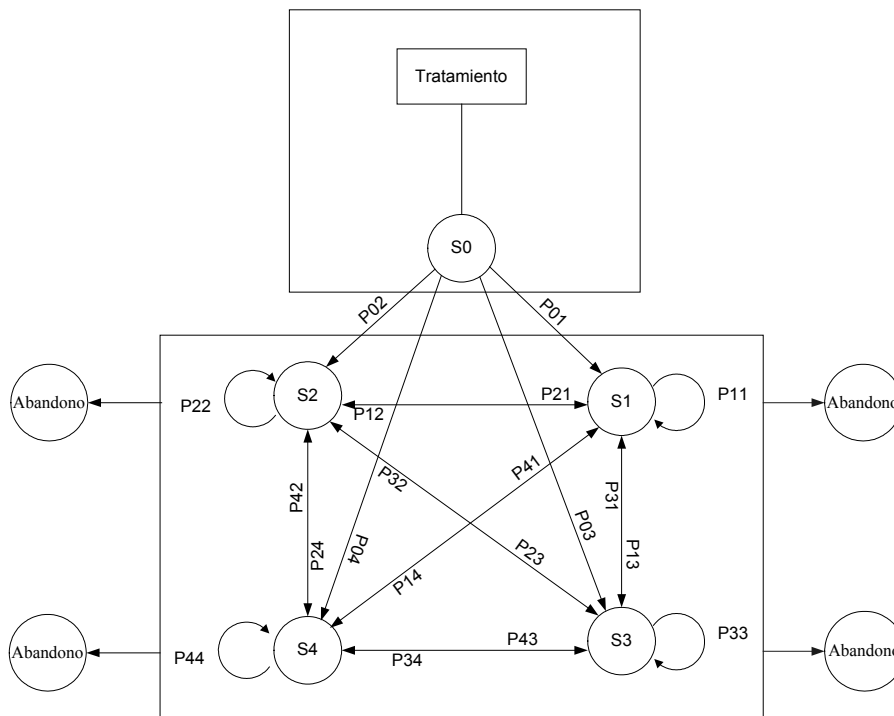


Fig 5.1 Modelo de Markov del ensayo clínico de lipodistrofia

La diferencia se encuentra en que estas funciones en el capítulo anterior, se las modifica el tiempo de seguimiento, mientras en este capítulo, además del tiempo de seguimiento se las modifica el estado de salud del paciente. Por ello, en cada estado de salud del modelo se aplican las dos funciones. Por ejemplo, la representación matemática de estas funciones pueden ser las siguientes:

Función estadística

$$Y_{EST} = \mu_{EST}$$

Donde:

Y_{EST} : es el nivel del colesterol para el ensayo E , en el estado S con tratamiento T .

μ_{EST} : es el nivel medio del colesterol para el ensayo E , en el estado S con tratamiento T .

La desviación típica, se considera fija para todos los ensayos simulados. La variable del nivel de colesterol es una variable discreta que puede ser la misma en todos los estados de salud o puede ser dependiente del estado de salud S .

EJECUCIÓN DEL MODELO

En el primer periodo del seguimiento, los pacientes del ensayo clínico entran simultáneamente y pasan al estado $S1$, $S2$, $S3$ o $S4$. Si pasan al estado $S2$, se asigna el nivel medio asociado del colesterol, el coste que genera este grupo. Así que el grupo va moviendo entre los cuatro estados de salud ($S1$, $S2$, $S3$, $S4$) hasta alcanzar el último periodo de seguimiento que determina el final de la simulación para este ensayo, el modelo comprueba cuantifica la diferencia entre los dos tratamientos y la significación estadística, utilizando una prueba de hipótesis *t-student* para las variables finales de respuesta L, C, M, al mismo tiempo se cuantifica el coste total generado por este ensayo y se procede a simular otro ensayo clínico. Así hasta que la simulación realiza un número determinado de ensayos (por ejemplo, 50.000 ensayos). Mediante este procedimiento, el modelo estima la probabilidad de éxito del ensayo clínico propuesto y el coste total.

PROPIEDADES DEL MODELO

1. Es un modelo mucho más simple de los modelos presentados en el capítulo 3. A la vez es más completo como para ser utilizado para estudios más amplios.
2. Clasificar el nivel del colesterol por estados de salud independientes.
3. El ensayo puede empezar en cualquier estado. La ruta de cada ensayo es aleatoria,
4. Se puede añadir más estados de salud sin influir en los resultados finales del modelo.
5. Permite fácilmente ser extrapolado a estudios de la practica real tales y como la utilización de recursos del tratamiento para estudios de coste-efectividad por estado de salud.
6. Las probabilidades son constantes. Pueden modificarse para estimar los parámetros con mejor ajuste.
7. Se valora cada estado de salud por una media tanto para los costes como para los niveles de colesterol.
8. En cada estado se puede utilizar un modelo estadístico distinto, así como un modelo de costes.
9. Permite caracterizar los paciente del modelo por tiempo de seguimiento y por el estado de salud.
10. La variable del estudio depende del valor inicial y de la ruta del paciente.

Bibliografía

1. **Abbas I., Brosa M., Garcia M., Rovira J.** Comparison of three computer programs for implementing Markov models of disease in the context of the economic evaluation of health care. In: Rovira J. EvW, Duru G., ed. 6th International Conference on System Science in Health Care. Barcelona: GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit; 1996: 281-283.
2. **Abbas I., Cobo E., Romeu J., Casanovas J., Monleón T., Ocaña T.** Optimizing Clinical Trials Design Using Simulation: Retrospective Validation. Third Annual Meeting of ENBIS / ISIS3. Barcelona, Spain; 2003.
3. **Abbas I., Romeu J., Cobo E., Casanovas J., Rovira J.** Optimización de ensayos clínicos mediante simulación. ALASS, 26-28. Toledo, Spain; 2002.
4. **Abbas I., Rovira J.** Els costos dels hàbits no saludables: el cas del tabaquisme a Catalunya. In: Bioètica IBd, ed. *Pensem en la Salut?*: Documenta Universitària; 2003:160.
5. **Abbas I., Rovira J., Cobo E., Casanovas J.** Simulation Models for Optimising Clinical Trials Design and Applying them to Cost-Effectiveness Analysis. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Sixth Annual International Meeting. Antwerp (Belgium); 2000.
6. **Aboulker J.P., Swart A.M.** Preliminary Analysis of the Concorde Trial. *The Lancet*. 1993;341:889-890.
7. **Al-Kalidi H.R., Schnell D.J.** Application of a Continuous-Time Markov Chain to a Preclinical Study. *Drug Information Journal*. 1997;31:607-613.
8. **Altman D.** Randomisation. Essential for Reducing Bias. *BMJ*. 1991;302:1481-1482.
9. **Anderson R.M.** *Directly Transmitted Viral and Bacterial Infections of Man. In the Population Dynamics of Infectious Diseases*. Anderson, RM ed London: Chapman and Hill; 1982.
10. **Antoñanzas F., Antón F., Juárez C.** Simulation Models for AIDS Costs in Spain. XL International Conference of the Applied Econometrics Association. Barcelona; 1993.
11. **Antoñanzas F., Velasco M., Abbas I., Pontes C., Delgado J., Terán M.** Modelo teórico de análisis coste-efectividad de la terapia combinada de enalapril-nitrendipino en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Aten Primaria*. 2003;31(6):366-371.
12. **Armitage P., Berry G.** *Statistical Methods in Medical Research*. 3rd ed Blackwell Science; 1994.
13. **Asensio J., Hermida H., Abbas I.** Economic Evaluation of ACE Inhibitors in Spain. ISPOR Second Annual European Conference. Edinburgh, Scotland; 1999.
14. **Backhouse M.E.** An Investment Appraisal Approach to Clinical Trial Design. *Health Econ*. 1998;7:605-619.

15. **Badia X., Rovira J.** *Evaluación económica de medicamentos* Luzán 5, S. A. ediciones por encargo de los laboratorios DuPont Pharma; 1994.
16. **Bakke O., Carne X., Garcia F.** *Ensayos clinicos con medicamentos* Doyma; 1994.
17. **Barceló J.** *Simulación de sistemas discretos* Madrid: Isdefe; 1996.
18. **Beck J.R., Pauker S.G.** The Markov Process in Medical Prognosis. *Med decis Making*. 1983;3(4):419-434.
19. **Billingham L.J., Abrams K.R.** Simultaneous Analysis of Quality of Life and Survival Data. *Statistical Methods in Medical Research*. 2002;11(1):25-48.
20. **Blackwelder W.C., Chang M.A.** Sample Size Graphs for Proving the Null Hypothesis. *Controlled Clinical Trials*. 1984;5:97-105.
21. **Bloch D.A.** Sample Size Requirements and the Cost of a Randomized Clinical Trial With Repeated Measurements. *Statistics in Medicine*. 1986;5:663 - 667.
22. **Bonate P.L.** Clinical Trial Simulation in Drug Development. 2000;17(3):252-256.
23. **Brennan A., Akehurst R.** Modeling in Health Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):445-459.
24. **Briggs A.H, Price M.J.** Development of an Economic Model to Assess the Cost-Effectiveness of Asthma Management Strategies. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(3):183-194.
25. **Briggs A.H.** Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):479-500.
26. **Broder S.** *Text of AIDS Medicine* William Wilkins; 1994.
27. **Cabasés J., Sola J., Napal V., Sánchez E., Abbas I.** Cambio en los distintos costes de la atención sanitaria a pacientes infectados por el VIH con la introducción de la terapia triple. *Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del SIDA*. 2000;11(4).
28. **Caliendo A.M., Hirsch M.S.** Combination Therapy for Infection due to Human Immunodeficiency Virus Type I. *Clinical Infectious Diseases*. 1994;18:516-524.
29. **Case L.D., Morgan T.M.** Duration of Accrual and Follow-up for Two-Stage Clinical Trials. *Lifetime Data Anal*. 2001;7(1):21-37.
30. **Chancellor J., Hill A., Sabin C., Simpson K., Youle M.** Modelling the Cost Effectiveness of lamivudine/zidovudine Combination Therapy in HIV Infection. *Pharmacoeconomics*. 1997;12(1):54-66.
31. **Chevret S., Leporrier M., Chastang C.** Measures of Treatment Effectiveness on Tumour Response and Survival: A Multi-State Model Approach. *Statistics in Medicine*. 1999;19(6):837-48.
32. **Claxton K., Posnett J.** An Economic Approach to Clinical Trial Design and Research Priority-Setting. *Economic Evaluation*. 1996;5:513-524.
33. **Cobos A., Jovell A.J., García-Altés A., Closas-García R., Majem-Serra L.** Which Statin Is Most Efficient for the Treatment of Hypercholesterolemia? A Cost-Effectiveness Analysis. *Clinical Therapeutics*. 1999;21(11):1924-1936.
34. **Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F.** How Study Design Affects Outcomes in Comparison of Therapy. *Statistics in Medicine*. 1989;8:441-454.

35. **Colett D.** *Modelling Survival Data in Medical Research* Chapman & Hall; 1994.
36. **Cook R.J.** The Design and Analysis of Randomised Trials with Recurrent Events. *Statistics in Medicine*. 1995;14:2081-2098.
37. **Courouce A., Bouchardeau F., Jullien A., Faucher V., Lentzy M.** Blood transfusion and human immunodeficiency virus (VIH) antigen. *Annals of Internal Medicine*. 1988;108:771-772.
38. **Critchfield G.C., Willard K.E.** Probabilistic Analysis of Decision Trees Using Monte Carlo Simulation. *Med decis Making*. 1986;6(2):85-92.
39. **Dal-Ré R.** Coste, eficiencia y próximo futuro del desarrollo de nuevos fármacos. *Med clin*. 1997;108:621-628.
40. **Detsky A.S., Sackett D.L.** When Was a 'Negative' Clinical Trial Big Enough? How Many Patients You Needed Depends on What You Found. *Arch Intern Med*. 1985;145:709-712.
41. **Ding W.H.** Design of viral dynamic studies for efficiency assessing potency of Anti-HIV therapy in AIDS clinical trials. *Biometrical Journal*. 2002;44(2):175-196.
42. **Doubilet P., Begg C.B., Weinstein M.C., Braun P., McNeil B.J.** Probabilistic Sensitivity Analysis Using Monte Carlo Simulation. *Medical Decision Making*. 1985;5(2):157-177.
43. **Flynn T., Whitley E., Peters T.J.** Recruitment strategies in a cluster randomized trial - cost implications. *Statistics in Medicine*. 2002;21:397 - 405.
44. **Freedberg K.A., Ardí D., Holzman R.S., Tosteson A., Craven D.E.** Validating literatura-based models with direct clinical trial results: the cost-effectiveness of secondary prophylaxis for PCP in AIDS patients. *Med decis Making*. 1996;16:29-35.
45. **Freiman J.A., Chalmers T.C., Smith H., Kuebler R.R.** The Importance of Beta, the Type II Error and Sample Size in the Design and Interpretation of The Randomized Control Trial. *The New England Journal of Medicine*. 1978;299:690-694.
46. **Gail M.H.** Sample Size Estimation When Time-To-Event is the Primary Endpoint. *Drug Information Journal*. 1994;28:865-877.
47. **Gatell J.M., Mensa J., Zamora L.** *Didanosina (DDI) y Estavudina (D4T), presente y futuro* Barcelona: Editorial Antares; 1996.
48. **Gazzard B.G., Moyle G.J., Weber J., Johnson M.L.** British HIV Association Guidelines for Antiretroviral Treatment of HIV Seropositive Individuals. *The Lancet*. 1997:1086-1092.
49. **Gieschke R., Rienger B., Steimer J.** Exploring Clinical Study Design by Computer Simulation Based on Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic Modelling. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1997;35(10):469-474.
50. **Glick H., Schulman K., Kinoshian B.** Decision Analytic Modeling: Some Uses in the Evaluation of New Pharmaceuticals. *Drug Information Journal*. 1994;28:691-707.
51. **Gonzalés A.M.** Estudios de bioequivalencia: caso particular de ensayo clínico de fase I. In: Médicos E, ed. *Genéricos*. Madrid; 2003.

52. **Gooley T.A., Martin P.J., Fisher L.D., Pettinger M.** Simulation as a Design Tool for Phase I/II Clinical Trial: An example from Bone Marrow Transplantation. *Controlled Clinical Trials*. 1994;15:450-462.
53. **Greenfield T.** *Research Methods for Postgraduates*. ARNOLD ed New York: London and Oxford University; 2002.
54. **Gross A.J, Hunt H.H, Cantor A.B., Clark B.C.** Sample Size Determination in Clinical Trials with an Emphasis on Exponentially Distribution Responses. *Biometrics*. 1987;43:875-883.
55. **Guasch A., Piera M.A., Casanovas J., Figueres J.** *Modelado y simulación*. UPC ed; 2002.
56. **Guihenneuc-Jouyaux C., Richardson S., Longini I.M.** Modelling markers of disease progression by a hidden Markov process: application to characterizing CD4 cell decline. *Biometrics*. 2000;56(3):733-41.
57. **Hale M.** Integration of Computer Simulation of Clinical Trials into the Clinical Development Process. *Statistical Methodology in Clinical R&D*. Barcelona, Spain; 2000.
58. **Halpern E.F, Weinstein M.C., Hunink M.J.M., Gazelle G.S.** Representation Both First and Second-Order Uncertainties by Monte Carlo Simulation for Groups of patients. *Med decis Making*. 2000;20:314-322.
59. **Hendriks J.C.M., Satten G.A., Longini M., Druten H.A.M., Schellekens P T.A., R.A. C, Griensven G.J.P.** Use of immunological markers and continuous time Markov models to estimate progression of HIV infection in homosexual men. *AIDS*. 1996;10:649-656.
60. **Holford N.H.G., Hale M., Ko H.C., Steimer J-L., Sheiner L.B., Peck C.C.** (The Center for Drug Development Science, Georgetown University Medical Center). Simulation in Drug Development: Good Practices. 1999 July 23, 1999.
61. **Holford N.H.G., Kimko H.C., Monteleone J.P.R., Peck C.C.** Simulation of Clinical Trials. *Annual Review Pharmacology Toxicology*. 2000;40:209-34.
62. **Hughes D.A., Walley T.** Economic Evaluations During Early (Phase II) Drug Development. A role for Clinical Trials Simulations? *Pharmacoeconomics*. 2001;19(11):1069-1077.
63. **Hunink M.G.M., Bult J.R., Vries J., Weinstein M.C.** Uncertainty in decision models analyzing cost-effectiveness: the joint distribution of incremental costs and effectiveness evaluated with a non-parametric bootstrap method. *Medical Decision Making*. 1998;18:337-46.
64. **Johnson S.C.D.** The role of simulation in the management of research: what can the pharmaceutical industry learn from aerospace industry? *Drug Information Journal*. 1998;32:961-969.
65. **Keeler E.** Decision trees and Markov models in cost-effectiveness research. In: Sloan F., ed. *Valuing Health Care*. Cambridge: Cambridge University Press; 1995.
66. **Keiding N., Klein J.P., Horowitz M.M.** Multi-state models and outcome prediction in bone marrow transplantation. *Statistics in Medicine*. 2001;20:1871-85.

67. **Kimko H.C., Reece S.S., Holford N.H., Peck C.C.** Prediction of the outcome of a phase 3 clinical trial of an antischizophrenic agent (quetiapine fumarate) by simulation with a population pharmacokinetic and pharmacodynamic model. *Clinical Pharmacology Therapy*. 2000;68(5):568-577.
68. **Krall R.L., Engleman K.H., Ko H.C., Peck C.C.** Clinical trial modelling and simulation-- Work in progress. *Drug Information Journal*. 1998;32(4):971-976.
69. **Lachin J.M., Foulkes M.A.** Evaluation of Sample Size and Power for Analysis of Survival with Allowance for Nonuniform Patient Entry, Losses to Follow-up, Noncompliance, and Stratification. *Biometrics*. 1986;42:507-519.
70. **Lakatos E.** Sample Size Based on the Log-Rank Statistic in Complex Clinical Trials. *Biometrics*. 1988;44:229-241.
71. **Lakatos E.** Designing complex group sequential survival trials. *Statistics in Medicine*. 2002;21:1969-1989.
72. **Lakatos E., Lan K.K.G.** A Comparison of Sample Size Methods for the Log-Rank Statistic. *Statistics in Medicine*. 1992;11:179-191.
73. **Law M.A., Kelton W.D.** *Simulation Modelling & Analysis* New York: McGraw-Hill; 1999.
74. **Longini I.M., Byers R.H., Hessel N.A., Tan W.Y.** Estimating the Stage-Specific Numbers of HIV Infection Using a Markov Model and Back Calculation. *Statistics in Medicine*. 1992;11:831-843.
75. **Longini I.M., Clark W.S., Byers R.H., Ward J.W., Darrow W.W., Lemp G.F., Hethcote H.W.** Statistical Analysis of the Stages of HIV Infection Using A Markov Model. *Statistics in Medicine*. 1989;8:831-843.
76. **Longini I.M., Clark W.S., Habel M., Horsburgh C.R.** The stages of the HIV infection: waiting times and infection transmission probabilities. In: Castillo-Chavez C., ed. *Lecture notes in biomathematics: mathematical and statistical approaches to AIDS epidemiology*. Vol. 83. Berlin: Springer Verlag; 1989:111-37.
77. **Longini I.M., Clark W.S., Karon J.M.** Effect of routine use of therapy in slowing the clinical course of human immunodeficiency virus (HIV) infection in a population-based cohort. *American Journal of Epidemiology*. 1993;137:1229-1240.
78. **Longini I.M., Scott W.S., Gardner L.Y., Brundage J.F.** The Dynamics of CD+ T-Lymphocyte Decline in HIV-infected Individuals: A Markov Modeling Approach. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 1991;4:1141-1147.
79. **Lu Y., Stitt F.W.** Using Markov Processes to Describe the Prognosis of HIV-1 Infection. *Medical Decision Making*. 1994;14(3):266-272.
80. **Manton K.G., Stallard E.** *Chronic disease modelling measurement and evaluation of the risks of chronic disease processes*. 1st ed. Vol. Oxford University Press London: Charles Griffin; 1998.
81. **Maynard A., Cookson R.F.** Computer Modelling, The Need for Careful Evaluation and Public Audit. *Pharmacoeconomics*. 1998;14(Suppl. 2):67-72.
82. **McCabe C., Dixon S.** Testing the Validity of Cost-Effectiveness Models.

- Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):501-513.
83. **Miller D.K., Homan S.M.** Determining Transition Probabilities. *Medical Decision Making*. 1994;14:52-58.
84. **Mölken M., Doorslaer E., Vliet R.** Statistical Analysis of Cost Outcomes in a Randomized Controlled Clinical Trial. *Health Economics*. 1994;3:333-345.
85. **Mompó C., Abbas I., Santín M., Rovira J., Antón F., Tomás C.** La utilización de recursos sanitarios en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana: Creación de una base de datos y obtención de resultados de costes. *Gaceta Sanitaria*. 2000;14(1):39-47.
86. **Monleón T., Vegas E., Ocaña J., Abbas I., Casanovas J., Cobo E.** Simulación de Ensayos Clínicos de Medicamentos. Ajuste del Modelo. *27 Congreso Nacional de Estadística e Investigación Operativa*. Lleida; 2003.
87. **Moussa M.A.A.** Planning clinical trial with allowance for cost and patient recruitment rate. *Computer Programs in Biomedicine*. 1984;18:173-180.
88. **Müller H.H., Schäfer H.** Optimizing of Testing Times and Critical Values in Sequential Equivalence Testing. *Statistics in Medicine*. 1999;18(14):1769-1788.
89. **Nam C.M., Zelen M.** Comparing the survival of two groups with an intermediate clinical event. *Lifetime Data Analyses*. 2001;7(1):5-19.
90. **Negredo E., Cruz L., Paredes R., Ruiz L., Fumaz C.R., Bonjoch A., Gel S., Tuldrà A., Balaqué M., Johnston S., Arnó A., Jou A., Tural C., Sirera G., Romeu J., Clotet B.** Virological, Immunological, and Clinical Impact of Switching from Protease Inhibitors to Nevirapine or to Efavirenz in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection and Long-Lasting Viral Suppression. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34.
91. **Nestorov I., Graham G., Duffull S., Aarons L., Fuseau E., Coates P.** Modeling and Simulation for Clinical Trial Design Involving a Categorical Response: A Phase II Case Study With Naratriptan. *Pharmaceutical Research*. 2001;18(8):1210-1219.
92. **Nuijten M.J.C.** The selection of Data Sources for Use in Modelling Studies. *Pharmacoeconomics*. 1998;13(3):305-316.
93. **Oddone E.Z., Cowper P., Hamilton J.D., Matchar D.B., Hartigan P., Samsa G., Simberkoff M., Feussner J.R.** Cost Effectiveness Analysis of Early Zidovudine Treatment of HIV Infected Patients. *British Medical Journal*. 1993;307:1322-1325.
94. **Paltiel A.D., Scharfstein J.A., Seage G.R., Losina L., Goldie S.J., Weinstein M.C., Craven D.E., Freedberg K.A.** A Monte Carlo Simulation of Advanced HIV Disease. Application to Prevention of CMV Infection. *Medical Decision Making*. 1998;18 Suppl:S93-S103.
95. **Parmar M.K.B., Machin D.** *Survival Analysis, A Practical Approach*. 1st ed John Wiley & Sons; 1995.
96. **Parmigiani G., Samsa G.P., Ancukiewicz M., Liscomb J., Hasselblad V., Matchar D.B.** Assessing Uncertainty in Cost-Effectiveness Analyses: Application to a Complex Decision Model. *Medical Decision Making*. 1997;17:390-401.

97. **Pauker S.G., Kassirer J.P.** Medical Progress. Decision Analysis. *The New England Journal of Medicine*. 1987;316(5):250-258.
98. **Piantadosi S., Patterson B.** A Method for Predicting Accrual, Cost, and Paper Flow in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*. 1987;8:202-215.
99. **Pocock S.J.** *Clinical trials: A practical Approach*. 1st ed John Wiley & Sons; 1984.
100. **Repetto P.** Dose response curves for dichotomous data: A Bayesian view. *Drug Information Association*. 1997;31:387-394.
101. **Richter A., Hauber B., Simpson K., Mauskopf J.A., Yin D.** A Monte Carlo Simulation for Modelling Outcomes of AIDS Treatment Regimens. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(4):215-224.
102. **Rittenhouse B.E.** Exorcising Protocol-Induced Spirits. Making the Clinical Trial Relevant for Economics. *Medical Decision Making*. 1997;17:331-339.
103. **Rovira J.** The role of quantitative models in scenario building for AIDS. Madrid: Paper presented at the WHO-EURO / Instituto Carlos III Training Workshop on Scenario Building and Long-Planning for AIDS; 1990.
104. **Rovira J., Abbas I., Hermida H.** The Cost of Asthma in Catalonia: A Descriptive and Modelling Approach. *ISPOR Seventh Annual International Meeting*. Crystal City, Arlington, VA; 2002.
105. **Sale M.** Modeling and Simulation in Drug Development, Promise and Reality. *Informatics*. 2001:47-50.
106. **Sandage B.W.** Balancing Phase II and III Efficacy Trials. *Drug Information Journal*. 1998;32:977-980.
107. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease. *The Lancet*. 1994;344(8934):1383-89.
108. Graphical Simulation and Modelling Analysis SIGMA for Windows program]. Boyd & Fraser; 1995.
109. **Serra D.** *Métodos cuantitativos para la toma de decisiones (con aplicaciones en el ámbito sanitario)* Fundación de BBV. Documenta; 1999.
110. **Sheiner L.B., Hashimoto Y., Beal S.L.** A simulation study comparing designs for dose ranging. *Statistics in Medicine*. 1991;10(3):303-321.
111. **Simpson K., Hatziandreu E., Andersson F., Shakespeare A., Oleksy I., Tosteson A.** Cost Effectiveness of Antiviral Treatment with Zalcitabine plus Zidovudine for AIDS Patients with CD4+ Counts Less Than 300/ul in 5 European Countries. *Pharmacoeconomics*. 1994;6(6):553-562.
112. **Sonnenberg F.A., Beck J.R.** Markov Models in Medical Decision Making: A Practical Guide. *Medical Decision Making*. 1993;13(4):322-338.
113. **Soto J.** Inclusión de análisis farmacoeconómicos en ensayos clínicos: principios y prácticas. *Medicina Clínica*. 2003;120(6):227-235.
114. **Stewart A., Phillips R., Dempsey G.** Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease: a Markov-cycle evaluation of five years' therapy using donepezil. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1998;13(7):445-53.
115. **Stitt F.W., Lu Y., Gordon M., Klimas N.G.** Automated severity classification

- of AIDS hospitalizations. *Medical Decision Making*. 1991;11(4):841-45.
116. **Terrés C.R.** Introducción a la utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *Farm Hosp*. 2000; 24:241-247.
117. **Thach T.C., Fisher L.D.** Self-Designing Two-Stage to Minimize Expected Costs. *Biometrics*. 2002;58:432-438.
118. **Turner J., Kelly V., Ball K.** A Severity Classification System for AIDS Hospitalizations. *Medical Care*. 1989;27(4):423-437.
119. **U.S. Department of Health and Human Services.** (U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation Research (CBER)). Guidance for Industry. E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials. 2001 May 2001. Report No.: E 10.
120. **Veyrat-Foyet C., Bruno R., Olivares R., Rhodes G.R., Chaikin P.** Clinical trial simulation of docetaxel in patients with cancer tool for dosage optimisation. *Clinical Pharmacology Therapy*. 2000;68:677-687.
121. **Wang Y.G., Leung D.H.** An Optimal Design for Screening Trials. *Biometrics*. 1998;54(1):243-250.
122. **Ward J.W., Deppe D.A., Samson S., Perkins H., Holland P., Fernando L., Feorino P.M., Thompson P., Kleinman S., Allen J.R.** Risk of human immunodeficiency virus infection from blood donors who later developed the acquired immunodeficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1987;106(1):61-62.
123. **Wayne W.** *Operations Research. Applications and Algorithms*. 3rd edition ed Duxbury Press; 1994.
124. **Wood J., Lambert M.** Sample size calculation for trials in health services research. *Journal of Health Services Research & Policy*. 1999;4(4):226-229.
125. **World Health Organization. Regional office for Europe (WHO-EURO).** Health Projections in Europe. Methods and Application. Copenhagen; 1986.
126. **World Health Organization. Regional office for Europe (WHO-EURO).** Assessment of the relationship between common risk factors and mortality. Report on a WHO meeting. 1989 Heidinberg 12-14 April.
127. **World Health Organization. Regional office for Europe (WHO-EURO).** Morbidity and mortality models to facilitate the application of available epidemiological data. Report on a WHO Working Group. 1989 bratislava 14-17 November.
128. **Wu H., Ding A.A.** Design of Viral Dynamic Studies for Efficiently Assessing Potency of Anti-HIV Therapies in AIDS Clinical Trials. *Biometrical Journal*. 2002;44(2):175-196.
129. **Zivin J.A.** Naturaleza y alcance de los ensayos clínicos. *Investigación y Ciencia*. 2000;285:51-57.