

# 6 EXPERIMENTOS DE SIMULACIÓN PROSPECTIVA



Este capítulo pretende demostrar la utilidad de la simulación para optimizar los ensayos clínicos previamente a su realización, de manera prospectiva. Algunos de los ejemplos que se han planteado son:

- Cálculo del tamaño muestral necesario.
- Tamaño del efecto.
- Efecto de la variabilidad.
- Efecto de los abandonos.
- Cálculo de la duración del ensayo clínico y sus consecuencias.
- Efecto de los periodos de inclusión (reclutamiento).
- Efecto del tiempo entre visitas.
- Efecto de la medicación en el transcurso de la enfermedad.
- Modelización de la evolución de la enfermedad.

## **6.1 MODELIZACIÓN Y SIMULACIÓN DEL ENSAYO SIDA-2 (GRUPOS GENÉTICOS)**

### **Título del ensayo clínico**

ESTUDIO PILOTO. ACTIVIDAD ANTIRETROVIRAL DE LA DIDANOSINA EN FUNCIÓN DE GRUPOS GENÉTICOS DE VIH-1. HOSPITAL CLÍNICO. DEP FARMACOLOGÍA. 2003 (SIDA-2).

### **Características del ensayo clínico y descripción:**

En este ensayo clínico se estudia a pacientes infectados por VIH-1 con fracaso virológico durante 4 semanas (3 visitas: 0 días, 2 semanas y 4 semanas).

Pueden existir hasta 5 grupos genéticos de VIH-1 que responden de manera diferente al virus y al tratamiento, y que son de prevalencia variable y desconocida.

Algunos de los pacientes afectados pueden responder de mejor manera a la medicación (didanosina), ya que el grupo genético del VIH-1 permitirá que disminuya su carga viral más que en los grupos con un grupo genético de VIH-1 menos favorable. El objetivo del ensayo clínico es conocer cómo responden los pacientes a la medicación en función de los grupos genéticos del virus VIH-1.

Este ensayo clínico se inició en Noviembre 2003 y actualmente todavía está en curso. Se prevee incluir a unos 40 pacientes.

Los pacientes que se incluyen en el estudio poseen una carga viral de 8,34 logaritmos de carga viral (copias/ml) en la visita basal, aproximadamente. Los pacientes pertenecientes a los grupos genéticos más resistentes no disminuirán

la carga viral a las 4 semanas de tratamiento y en el caso de los grupos genéticos menos resistentes al fármaco pueden disminuir 1 logaritmo de la CV.

Este estudio se ha utilizado también para evaluar el sistema informático Hipócrates al realizarse en éste la gestión de los datos, previa al análisis estadístico

### **Características del modelo estadístico/conceptual**

El diseño aplicable en este diseño de ensayo clínico es el de un modelo lineal mixto con medidas repetidas.

Los parámetros del modelo estadístico/conceptual han sido estimados a partir de suponer unas medidas semejantes al ensayo SIDA-1.

Se han realizado las siguientes suposiciones para construir el modelo estadístico mediante el uso de la interfaz IMLM para modelos lineales mixtos:

- $\alpha$  toma los valores 1 ( $G_1$ ), 0,7 ( $G_2, G_5$ ), 0,5 ( $G_3$ ) ó 0,35 ( $G_4$ ) para especificar un diferencial  $d=0; 0,5; 0,7$  ó  $0,35$  unidades respecto al grupo genético de referencia ( $G_1$ ) con peor pronóstico. El parámetro  $\alpha$  especifica el efecto del genético en la pendiente.
- Se ha supuesto un efecto  $d$  para el parámetro de la visita de  $-1$  unidad ya de partida, al margen del tratamiento recibido.
- El error de la predicción se fija en 2 unidades, en el sentido de que se supone una desviación típica de los residuos de  $s=2$ .
- Se ha supuesto que todos los pares de factores aleatorios entre individuos ( $b_{0i}, b_{1i}$ ) son independientes e independientes de los residuos, que a su vez son independientes e idénticamente distribuidos.

Tras la incorporación de los supuestos anteriores a la interfaz IMLM se ha generado el siguiente modelo lineal mixto:

$$Y = (8,34 + b_{0i}) + (-1 + j + b_{1i})\text{Visita}_{ij} + e_{ij}$$

donde  $Y$  es la carga viral ( $\text{Log CV}$ ),  $b_{0i} \sim N(0; 0,618)$ ,  $b_{1i} \sim N(0; 0,236)$  y  $e_{ij} \sim N(0; 2)$ .  $\varphi$  especifica el efecto del tratamiento en la pendiente.  $\varphi$  toma los valores 0,35 a 1 según el grupo genético  $G_1, G_2, G_3, G_4$  ó  $G_5$ .

Para la simulación, se supondrá que existe la misma proporción de todos los grupos genéticos (todos ellos se presentan en una proporción del 20%) y que la tasas de abandonos de los pacientes son de orden parecido al del ensayo SIDA-1 (5-10% por visita).

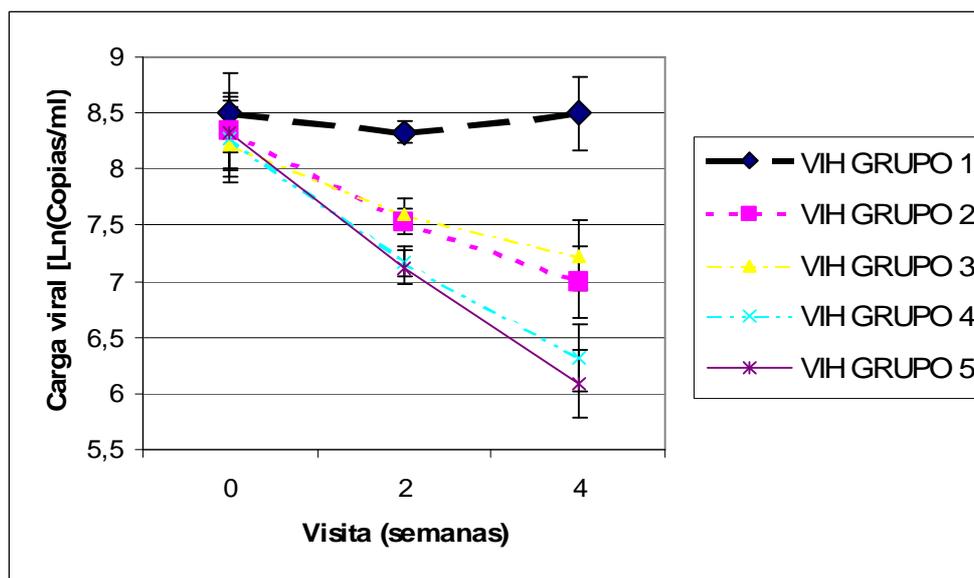
### **Simulación con SAS**

Se ha construido manualmente el programa de simulación según los procedimientos indicados en la sección del modelo conceptual de simulación del capítulo 4.

Tras la comprobación del programa generado se han realizado diferentes simulaciones y escenarios de simulación que intentan reproducir al máximo las condiciones del modelo estadístico/conceptual especificado inicialmente con 40 pacientes (8 por grupo) y donde no se producían abandonos entre los pacientes del ensayo clínico.

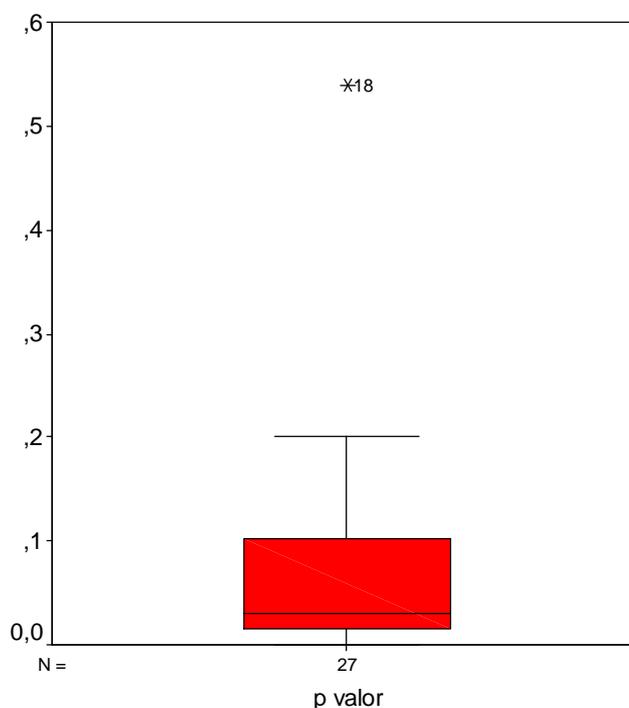
Se ha podido comprobar que son necesarias unas 27 réplicas de simulación ( $g = 0,0223$  (26) para obtener una precisión del 1% según (29).

Una vez realizadas las 27 réplicas de la simulación en SAS, se ha obtenido la siguiente gráfica de efectos medios, en la que se han indicado los intervalos de confianza de la predicción para el 95% de cobertura, obtenidos a partir del modelo lineal mixto en SAS (Modelo conceptual):



Se han analizado los diferentes datos de las 27 réplicas de simulación mediante un modelo lineal mixto en SAS (PROC MIXED) que contempla los supuestos especificados en el modelo conceptual (grupo, tiempo e interacción grupo\*tiempo) y se ha analizado la significación estadística de la variable principal para las 27 réplicas de simulación.

El p-valor para el factor grupo fue igual a  $p= 0,0747 [0,0317; 0,1176]$ , lo que verifica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos genéticos de VIH-1 para un nivel de  $\alpha=0,05$  aunque por muy poco margen (*Percentil* 50 = 0,0311) como puede verse en el gráfico de dispersión del p-valor para las 27 réplicas de la simulación realizadas:



Una vez verificado el modelo de simulación (según la metodología de los capítulos 4 y 5), se han simulado diferentes escenarios posibles a fin de estudiar:

- Tamaño muestral necesario para detectar un "effect size" ( $d$ ) mínimo del efecto de un grupo genético sobre la carga viral:  $n=8$  por grupo, 10 ó 15 pacientes ( $n=8$  por grupo caracteriza también al modelo inicial).
- "Effect size" ( $d$ ) mínimo del efecto de un grupo genético sobre la carga viral:  $d=0,35$  ó  $0,7$  unidades ( $0,35$  unidades corresponde también al modelo inicial y  $0,7$  al grupo genético con la máxima diferencia).
- Efecto de los abandonos, ya que se observó que en este tipo de patologías es muy habitual la pérdida de muestra: Tasas de abandono por visita: 0, 5 ó 10% (0 % corresponde también al modelo inicial).

Los resultados observados se recogen en el cuadro siguiente, donde se ha indicado la media del p-valor del factor grupo genético y el intervalo de confianza para el 95% de recubrimiento para las 27 réplicas de simulación (513

réplicas), una vez analizados los resultados según un modelo lineal mixto en SAS:

n por grupo genético	% ABANDONOS					
	0%	5%	10%	0%	5%	10%
8	MODELO INICIAL 0,0747 [0,0317; 0,1176]	0,1991 [0,0919; 0,3063]	0,0750 [0,0242 ; 0,1257]	0,3575 [0,2295; 0,4856]	0,3374 [0,2184; 0,4563]	0,3175 [0,2011; 0,4338]
10	0,0525 [0,0182; 0,0869]	ND	ND	ND	ND	ND
15	0,0449* [0,0040; 0,0857]	0,0584 [0,0060; 0,1108]	ND	ND	ND	ND
20	ND	0,0483* [ 0,0012; 0,0953]	0,1005 [0,0024;0,1986]	0,2128 [ 0,1277; 0,2978]	ND	ND
30	ND	ND	0,0916 [0,0060;0,1771]	ND	ND	ND
50	ND	ND	0,0152* [- 0,0074; 0,0379]	0,1223 [0,03359; 0,21118]	ND	0,0516 [ 0,0258; 0,0774]
100	ND	ND	ND	0,0236* [0,0032; 0,0440]	0,0428* [- 0,1298; 0,0156]	0,07671 [0,0076; 0,14582]
120	ND	ND	ND	ND	ND	0,0045* [ 0,0004; 0,0086]
Máximo "Effect size" en el grupo genético	d=0,35	d=0,35	d=0,35	d=0,7	d=0,7	d=0,7

ND: No determinado, (\*) Diferencias estadísticamente significativas al nivel de  $\alpha = 0,05$ .

Los resultados indican que pueden hallarse diferentes valores tanto de abandonos como de tamaño muestral y "effect size" respecto al grupo genético que permite observar diferencias estadísticamente significativas al nivel de 0,05.

Como puede verse en la tabla anterior (p-valor modelo inicial = 0,0747) será necesario incluir un mayor número de pacientes por grupo genético si se desea encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Se ha observado que los resultados de los p-valores de los casos con abandonos son más variables que los que no presentan abandonos.

## **6.2 MODELIZACIÓN Y SIMULACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO FASE II, BASADO EN LA ACCIÓN DEL FÁRMACO Y EN EL MODELO DE ENFERMEDAD**

Se pretende modelizar un ensayo clínico prospectivamente, contemplando el máximo número de aspectos posibles como:

- Acción del fármaco.
- Modelo de enfermedad.
- Utilización de parámetros de ensayos previos (Fase I).
- Eficacia.
- Seguridad.
- Planificación de la gestión del ensayo (nº de centros dónde se reclutan los pacientes, periodo de inclusión, periodo entre visitas, cálculo del final del ensayo, abandonos, etc).

### **Características del ensayo clínico y descripción:**

Los modelos de simulación de ensayos clínicos basados en la acción del fármaco permiten modelizar y simular ensayos clínicos en sus primeras etapas de desarrollo, como son Fase I y II cuyo objetivo sea obtener las primeras pruebas de eficacia del fármaco u optimizar los regímenes de dosificación del fármaco en función de la seguridad y eficacia del fármaco frente a la enfermedad que intenta solucionar, así como objetivos clásicos en este tipo de simulaciones como suele ser la previsión de posibles fallos en el ensayo (abandonos, análisis intermedios, etc) o bien con objetivos estadísticos como pueden ser el cálculo del tamaño muestral o potencia estadística.

En administraciones con tradición en este tipo de modelización y simulación como la FDA de EEUU, se suelen solicitar como información adicional a los promotores previamente a la aprobación de los ensayos (<http://www.fda.gov/oc/initiatives/criticalpath/stanski/stanski.html> ).

A continuación se presenta un modelo de simulación de ensayo clínico de Fase II para el fármaco  $F$ , modelizado por Maloney (2004) y que se basa en la acción del fármaco. Su objetivo es la determinación de la dosis con máxima eficacia y seguridad, basado en los resultados previos de la farmacocinética (PK) y farmacodinamia (PD) realizados durante ensayos de Fase I, así como en un modelo de la enfermedad  $E$ . En este ensayo prospectivo figuran:

- Modelo de evolución de la enfermedad  $E$ .
- Parámetros farmacocinéticos (PK) y farmacodinámicos (PD):  $E_{max}$ ,  $Log(EC_{50})$ .
- Acción del fármaco sobre la evolución de la enfermedad  $E$ .
- Evolución temporal del paciente.

El objetivo del ensayo clínico de Fase II planteado, es la búsqueda de la dosis más eficaz para el tratamiento de  $E$ , pero que presente un menor riesgo de aparición de acontecimientos adversos.

El diseño del ensayo corresponde a un ensayo clínico aleatorizado donde se asignarán de manera ciega una de las 2 dosis de  $F$  (dosis óptima: 50 mg, dosis de máximo efecto: 100 mg) o bien placebo (0 mg).

La variable principal del estudio con la que se obtendrá las primeras pruebas de eficacia, se la denominará  $Y$ , y puede corresponder a cualquier variable clínica de eficacia como mejora de la enfermedad, disminución de los síntomas de la enfermedad, etc.

A partir del modelo planteado por Maloney (2004) para este tipo de ensayos clínicos, se han realizado unas pruebas piloto y se ha observado que son necesarios 120 pacientes (40 por grupo de dosis asignada: placebo, 50 mg ó 100 mg) con una potencia del 80% y un nivel  $\alpha$  de 0,05 para detectar una diferencia de  $d = 3,2$  unidades de  $Y$  entre los tratamientos. A continuación se

muestra el detalle del cálculo de la muestra realizado en SAS mediante la macro UnifyPow:

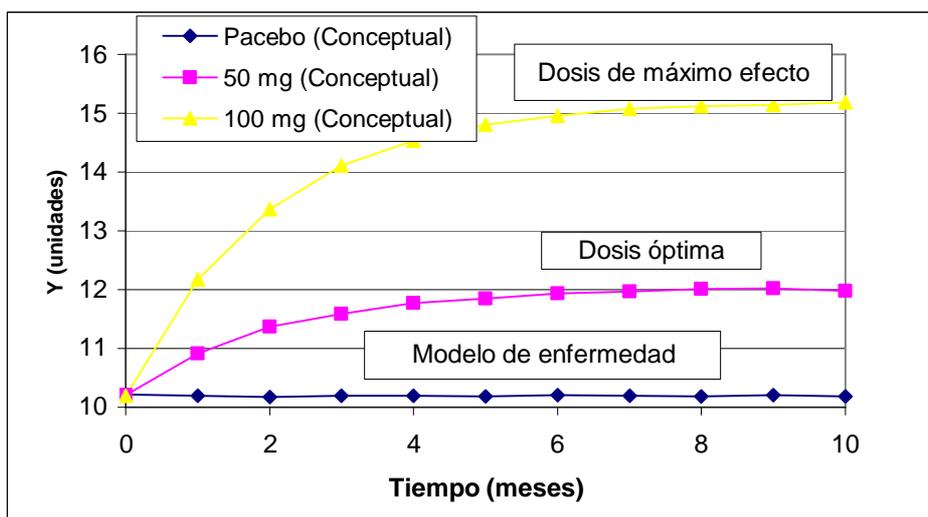
```

.....
| UnifyPow 2002.08.17a      2002 Copyright (c) by Ralph G. O'Brien |
|   For information, see http://www.bio.ri.ccf.org/UnifyPow |
|   Report problems to robrien@bio.ri.ccf.org |
.....
    
```

Scenario: mu 11.9789 15.1828  
 and Effect: Compare two means

		Standard Deviation	
		3.5	
		Minimum Power	
		0.800	0.900
		Total N	Total N
Alpha	Type		
0.050	2-sided t	40	54
	1-sided t	32	44
0.010	2-sided t	60	76
	1-sided t	52	66

El modelo conceptual no lineal de ensayo clínico planteado por Maloney (2004) presenta el siguiente aspecto:



## Características de eficacia y seguridad del modelo estadístico/conceptual

El diseño aplicable en este diseño de ensayo clínico es el de un modelo no lineal mixto con medidas repetidas.

Puede observarse en gráfica anterior, que en los pacientes a los que se les ha asignado placebo, la enfermedad que afecta a los pacientes sigue su curso si no se les proporciona el fármaco F. La enfermedad en este caso se modeliza como:

$$E = 10 + 0,1(b_{0i} + slope)$$

Donde  $E$  es el efecto de la progresión de la enfermedad sobre  $Y$ ,  $slope$  es un parámetro fijo que indica las posibles oscilaciones de la enfermedad en el tiempo y vale 2.  $b_{0i}$  es el parámetro aleatorio del modelo y se le asigna una variabilidad  $N(0, 1)$ .

El efecto de la acción del fármaco sobre  $Y$  se modeliza como:

$$EF = \frac{(E_{max} + b_{1i})dosis}{e^{Log(EC_{50}) + dosis}}$$

$$RAF = 1 - e^{-RATE*tiempo}$$

Donde  $EF$  es el efecto del fármaco sobre  $Y$ , proveniente de los modelos PK/PD obtenidos durante la los ensayos de Fase I.  $E_{max}$  corresponde a la constante del modelo PK/PD e indica el máximo efecto del medicamento y en este caso vale 0,5.  $Log(EC_{50})$  corresponde a la dosis de fármaco necesaria para alcanzar el 50% del máximo efecto y vale 1,5 para la dosis de 100 mg, y 4,5 para la dosis de 50 mg.  $b_{1i}$  es el parámetro aleatorio del modelo y se le asigna una variabilidad  $N(0, 1)$ .

El modelo de eficacia resulta ser:

$$Y = E * (1 + EF * RAF) + e_i$$

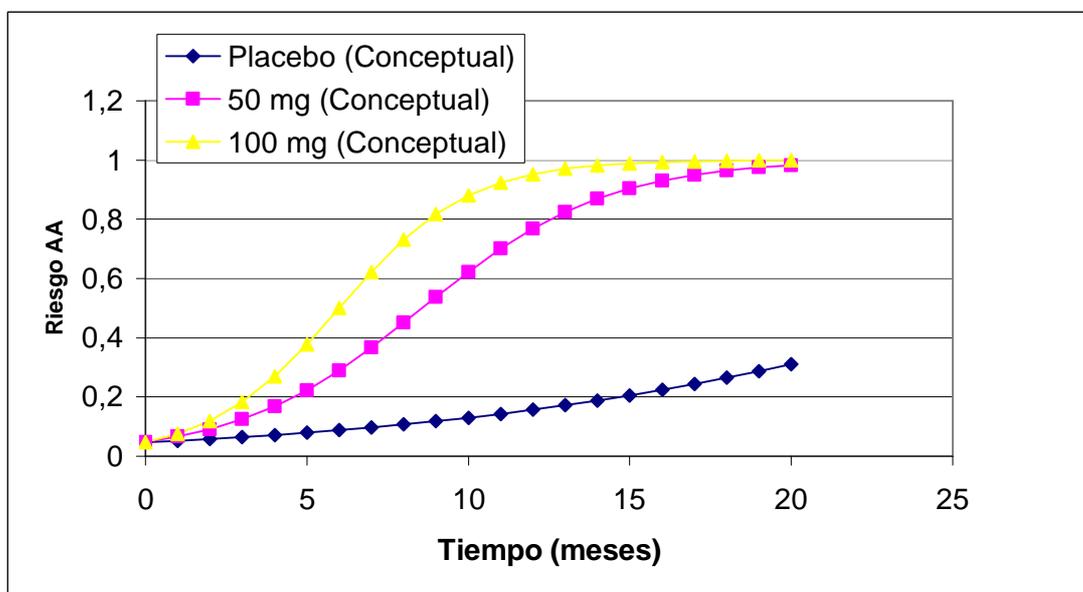
Donde  $Y$  es la variable de eficacia del ensayo clínico planteado,  $E$  es el efecto de la enfermedad,  $EF$  es el efecto de la acción del fármaco,  $RAF$  es el efecto del retraso de la acción del fármaco y  $e_{ij} \sim N(0, 2)$ .

Para explicar la seguridad del fármaco en estudio se ha elegido la variable riesgo de acontecimiento adversos (RAA), según los estudios de Stanski y Jenkins (2004) y se ha supuesto que sólo se medirán los acontecimientos adversos relacionados con el fármaco y que estos dependen de la dosis del fármaco y del tiempo en que los pacientes estén en exposición al fármaco, así como a efectos aleatorios. De esta manera RAA se modeliza como una función logística:

$$RAA = \frac{e^{(-k+(c+b_{1i})*tiempo)}}{1 + e^{(-k+(c+b_{1i})*tiempo)}} + e_i$$

Donde  $k$  es el coeficiente del término independiente del modelo logístico y está relacionado con el tiempo de inicio del riesgo de presentar un acontecimiento adverso y en este caso se ha supuesto que es de 3 meses.  $c$  es la constante de la pendiente de las curvas logísticas y está relacionado con la dosis de medicación, en este caso se ha fijado en 0,11 (placebo), 0,35 (50 mg) y 0,45 (100 mg).  $b_{1i}$  es el parámetro aleatorio del modelo y se le asigna una variabilidad  $N(0; 0,01)$ .  $e_{ij} \sim N(0; 0,1)$ .

Las curvas de riesgo de sufrir un acontecimiento adverso relacionado con la medicación (RAA), según el modelo conceptual anterior son:



**Características logísticas y temporales del modelo estadístico/conceptual**

Se pueden realizar estudios de diferentes distribuciones de probabilidad de tiempo hasta que se produce un abandono.

Tras realizar diferentes estudios con ensayos clínicos reales, que no se presentan en este trabajo, no se ha podido verificar las distribuciones de tiempo que presenta este tipo de eventos. Se ha estudiado el tiempo de inclusión de pacientes, que suele ser muy variable ya que depende de los ensayos clínicos y de su duración, el tiempo entre visitas y el tiempo hasta que aparece el abandono, etc. Las distribuciones reales observadas, son muy irregulares y variables.

Durante los estudios previos realizados parece que las distribuciones uniformes, Weibull y normal pueden ser buenas candidatas para explicar el tiempo de reclutamiento de los pacientes. Diferentes autores como Abbas (2004) durante su trabajo de doctorado sugieren la distribución de probabilidades Erlang como una buena candidata para explicar el tiempo entre visitas de los diferentes pacientes.

La distribución Erlang tiene la siguiente función de densidad:

$$f(x) = \frac{x^{m-1} e^{-x/a}}{(m-1)! a^m}$$

Donde  $0 \leq x \leq \infty$ ,  $m$  es un entero positivo y la media es  $m \cdot a$ .

Esta distribución es fácilmente simulable a través de generar  $m$  variables uniformes. No se ha utilizado en el presente trabajo ya que no se han encontrado ejemplos reales que utilicen la misma.

Otras distribuciones que suelen emplearse para el tiempo entre visitas son la distribución normal y la exponencial.

El tiempo hasta la aparición de un abandono, es una variable aleatoria, que podría corresponder a una distribución uniforme, exponencial o de Poisson, aunque en la bibliografía consultada no existe un consenso claro.

Otras suposiciones que se han realizado en el modelo son:

- Se supone un 20% de abandonos (5% por visita de seguimiento), por lo que la muestra deberá incrementarse un 20% y de 40 pacientes por grupo de dosis deberán pasarse a 48 pacientes/grupo para alcanzar 120 paciente evaluables. Para simular un abandono se utilizará una variable aleatoria de tipo uniforme.
- Es necesario un periodo de tiempo del orden de meses para poder llegar a iniciar la inclusión de los pacientes desde que se inician los trámites del ensayo clínico, por lo que se supondrá que 6 meses previamente a la inclusión del primer paciente se iniciaron los trámites para poder iniciar el mismo (autorización de comité ético del centro hospitalario (CEICS), permiso de la Agencia Española del Medicamento, contrato y seguro con el centro hospitalario, etc).

- Se supondrá que este ensayo clínico se realiza en 3 centros hospitalarios (1, 2 y 3), en cada uno de ellos se deben reclutar 48 pacientes, para completar 144 pacientes evaluables. Se supone que el día en que se puede reclutar a los pacientes es el día 0 y se producirá tras la visita de inicio que realizan los CRA (“Clinical Research Associates”) o monitores de ensayos clínicos una vez el ensayo es autorizado por las autoridades sanitarias y el centro hospitalario. El día 0 también se denomina visita de inicio. En el primer centro el ritmo de inclusión es rápido (mediana de inclusión: 10 días desde día 0), en el segundo tiene un ritmo medio (mediana de inclusión: 15 días desde día 0) y en el tercero es lento (mediana de inclusión: 20 días desde día 0).
- Diseño de las visitas:

Visitas (meses)	Nº de abandonos (%)	Periodo de duración (días)
0	3	3 meses
2	3	+/-10
4	3	+/-10
6	3	+/-10
8	3	+/-10
10	3	+/-10

- Las simulaciones del periodo de inclusión se han realizado suponiendo que la inclusión de los pacientes se comporta como una distribución Weibull con mediana 10 (centro 1), 15 (centro 2) y 20 (centro 3) días y que el tiempo entre visitas se distribuye según una distribución normal centrada en el periodo de días entre visitas y de desviación estándar el intervalo señalado en el cuadro anterior (+/- 10 días).

- Se realizará monitorización cada 2 meses (no deberá pasar más de 3 meses entre visita y visita) y se recogerán los cuadernos de los pacientes que abandonen y aquellos que hayan finalizado.
- Para la evaluación de la variable de eficacia (Y) se utilizará un modelo lineal mixto en SAS, que comprobará si existen diferencias estadísticamente significativas entre la eficacia de los tratamientos Placebo y 50 mg, Placebo y 100 mg y 50 mg y 100 mg, teniendo en los efectos del tiempo y de la interacción entre tiempo y dosis.
- Para la evaluación de la variable de seguridad (nº de acontecimientos adversos debidos al fármaco) en un modelo de medidas repetidas se utilizará el procedimiento GENMOD de SAS que realiza un análisis de modelos lineales generalizados de respuestas binarias y con la metodología de estimación de parámetros GEE (Generalized Estimating Equations) (Liang y Zeger, 1986) para datos correlacionados en el tiempo, como sucede en este ensayo clínico. Es una metodología habitual en medidas repetidas con datos binarios.

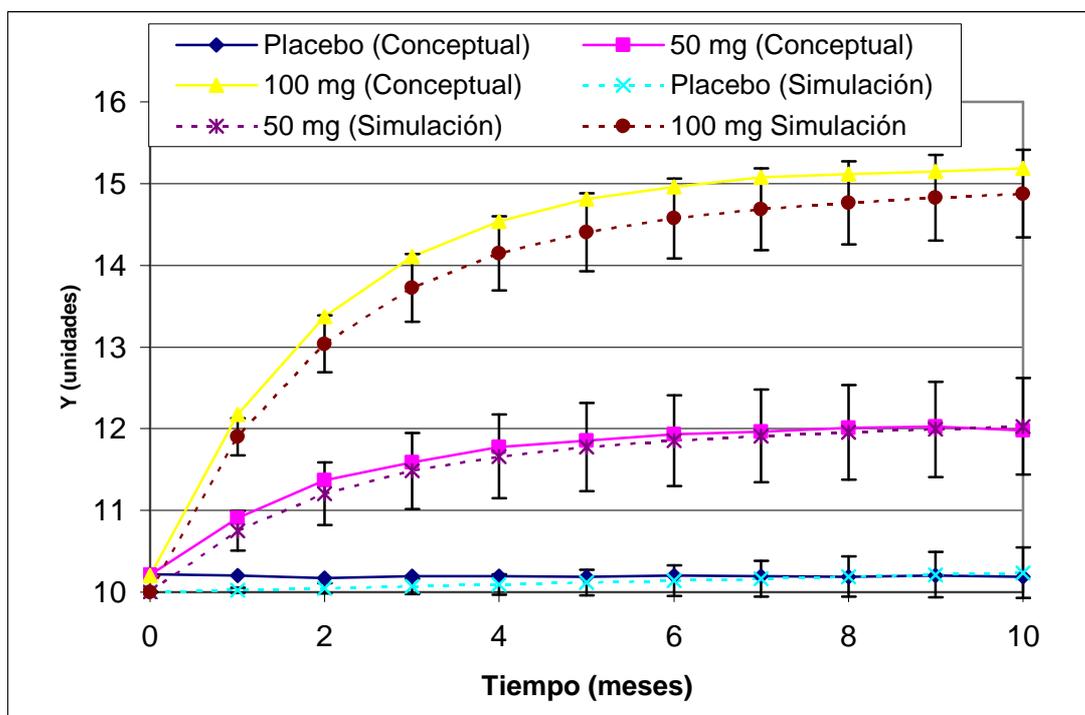
### **Simulación con SAS: Eficacia y Seguridad.**

Tras la comprobación del programa generado se han realizado diferentes simulaciones y escenarios de simulación que intentan reproducir al máximo las condiciones del modelo estadístico/conceptual especificado inicialmente (centros, visitas, distribuciones de tiempo, modelo de enfermedad, modelo de eficacia, modelo de seguridad, abandonos, etc) con 144 pacientes (48 por grupo) y donde se producía un 3,3% de abandono por visita.

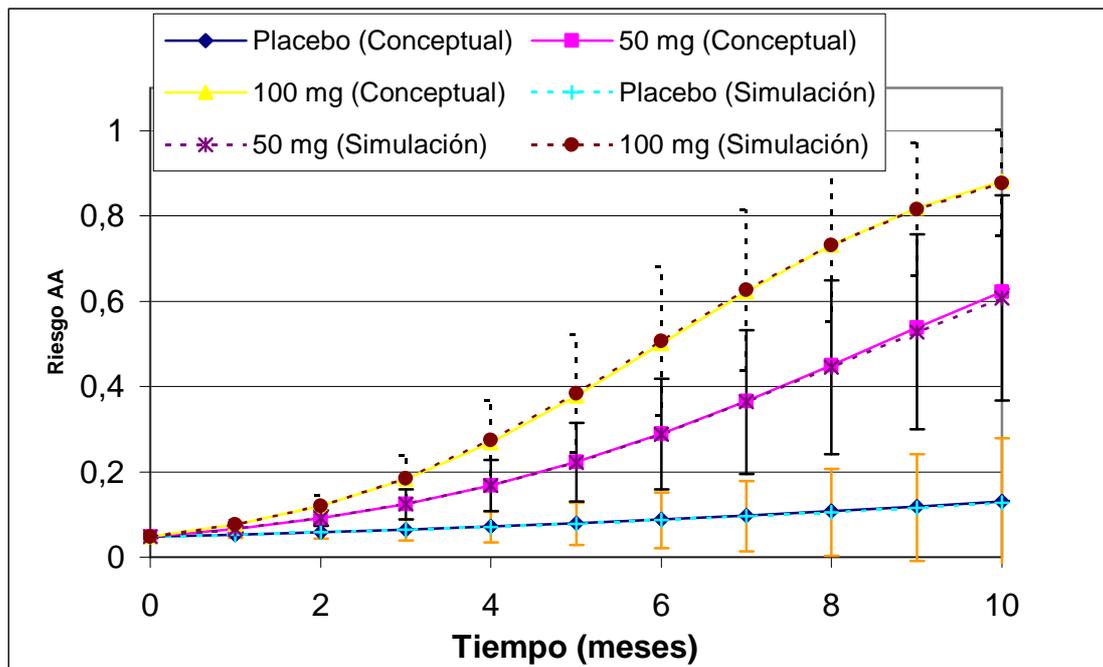
Se ha podido comprobar que son necesarias unas 40 réplicas de simulación ( $g = 0,201$  (26) para obtener una precisión del 5% según (29), para estimar el p-

valor de la variable número de acontecimientos adversos por grupo de dosis. Se ha elegido esta variable para el cálculo de las réplicas por ser la que presenta una mayor variabilidad.

Una vez realizadas las 40 réplicas de la simulación en SAS, se han obtenido las siguientes gráficas de efectos medios, en las que se han indicado también los intervalos de confianza de la predicción para el 95% de cobertura, obtenidos a partir del modelo no lineal mixto en SAS, para la variable de eficacia Y:



Para la variable de seguridad nº de acontecimientos adversos debidos al fármaco:

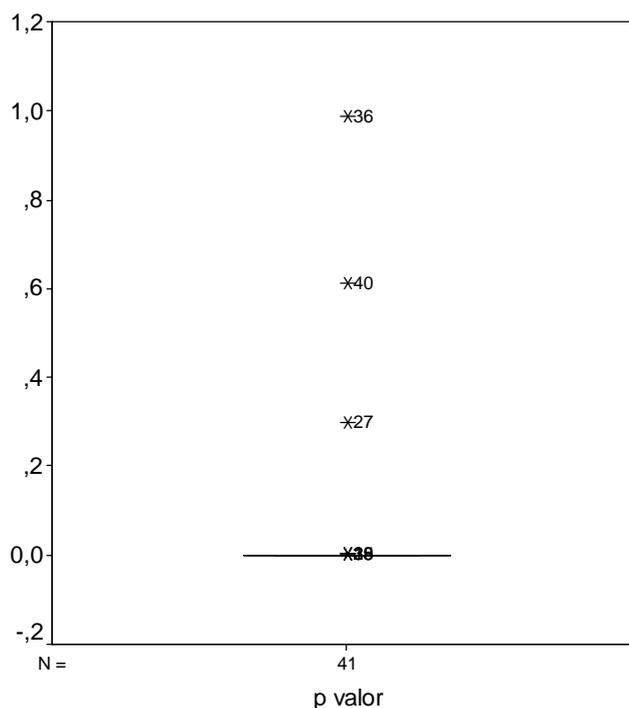


Las curvas tanto de eficacia como de seguridad simuladas verifican el modelo conceptual planteado anteriormente, ya que sus valores parecen coherentes con el comportamiento esperado por el modelo de simulación (verificación de aspecto). También puede afirmarse que las variabilidades representadas por los intervalos de confianza de los valores de eficacia y seguridad simulados se sitúan alrededor de los valores normales.

Se han analizado los diferentes datos de las 40 réplicas de simulación mediante un modelo lineal mixto en SAS (PROC MIXED) que contempla los supuestos especificados en el modelo de simulación (grupo de dosis, tiempo e interacción grupo\*tiempo) y se ha analizado la significación estadística de la variable principal Y (p-valor entre dosis 50 mg y dosis 100 mg) para las 40 réplicas de simulación.

El p-valor para el factor grupo 50 mg-100 mg fue igual a  $p= 0,0466 [-0,01136; 0,10472]$ , lo que indica que existen diferencias estadísticamente significativas

entre las dosis 50 mg y 100 mg para un nivel de  $\alpha=0,05$ . A continuación puede verse el gráfico de dispersión para este p-valor:

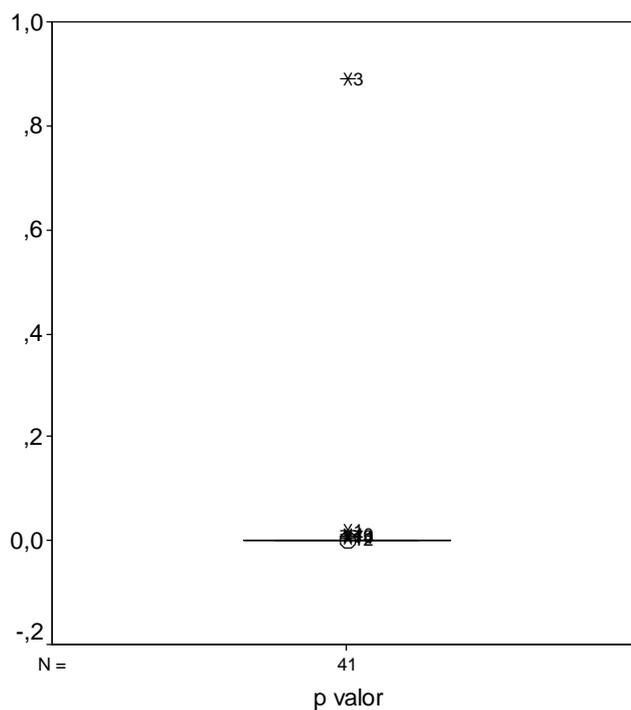


La variación porcentual de la verosimilitud del modelo computacional con respecto a la verosimilitud del modelo conceptual estimado (PVMCBV) se sitúa entre un 0,78 a un 12%, valor compatible con el presentado con los ensayos clínicos estudiados anteriormente, lo que también viene a confirmar la verificación y validación del modelo de simulación realizado.

Al respecto de la seguridad, también se han analizado los diferentes datos de las 40 réplicas de simulación mediante un modelo lineal mixto para medidas binarias en SAS (PROC GENMOD) que contempla los supuestos especificados en el modelo de simulación (grupo de dosis, tiempo e interacción grupo\*tiempo). También se ha analizado la significación estadística de la variable acontecimiento adverso debido a la medicación (p-valor entre dosis 50 mg y dosis 100 mg) para las 40 réplicas de simulación.

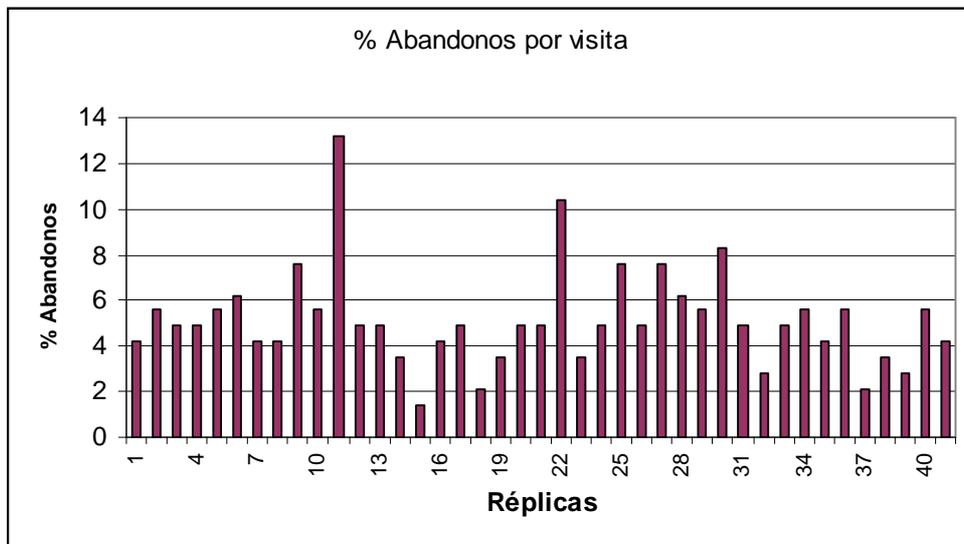
El p-valor para el factor grupo 50 mg-100 mg de la variable de seguridad, fue igual a  $p= 0,0230 [-0,0208; 0,06699]$ , lo que verifica que existen diferencias

estadísticamente significativas para la variable n° de acontecimientos adversos debidos al fármaco entre las dosis 50 mg y 100 mg para un nivel de  $\alpha=0,05$ . A continuación puede verse el gráfico de dispersión para este p-valor:

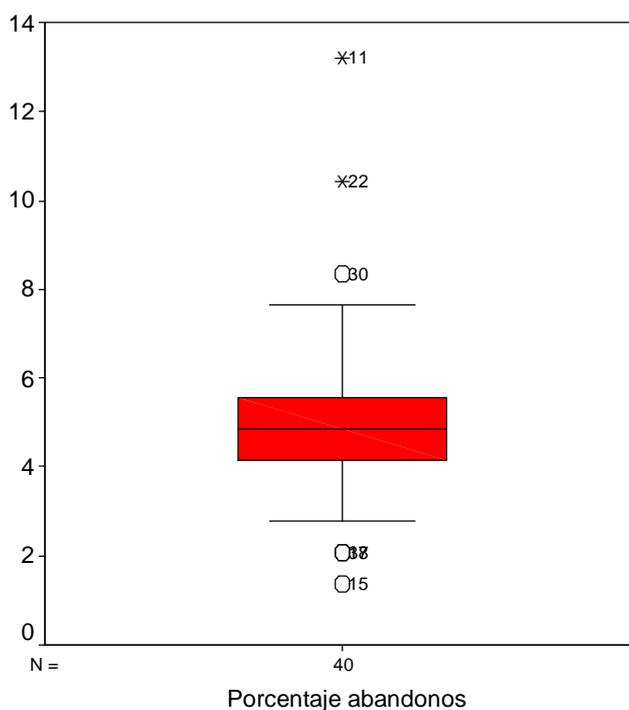


**Simulación con SAS: Abandonos, Tiempo de inclusión de pacientes, Visitas y Finalización del ensayo clínico.**

Los abandonos por visita de estudio, detectados en las 40 réplicas de simulación del modelo han sido los siguientes:

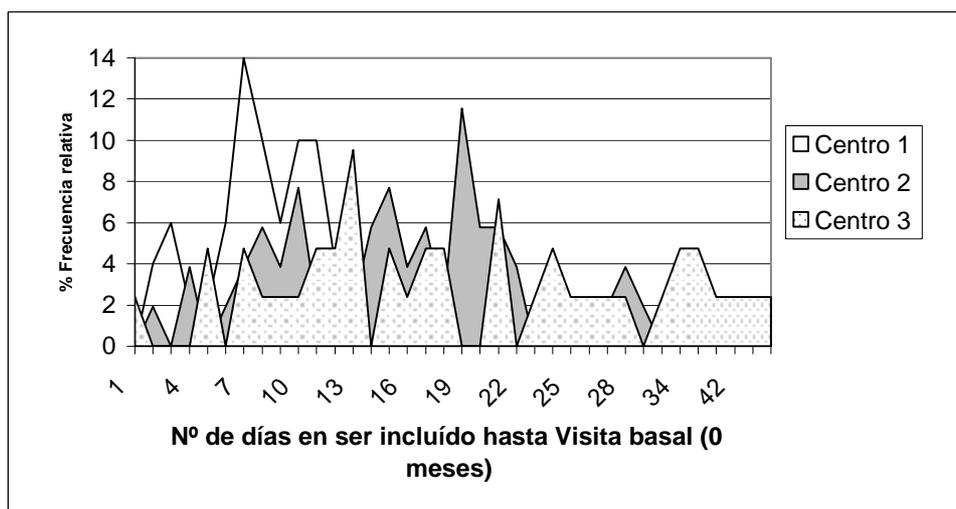


El gráfico de dispersión correspondiente a la distribución del porcentaje de abandonos por visita es:



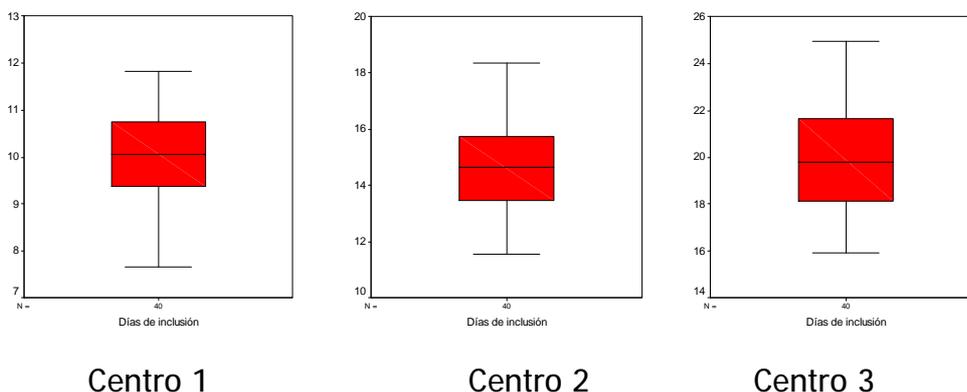
El intervalo de confianza para el 95% de cobertura del porcentaje de abandonos por visita es de 5,139 [4,441; 5,837]%. Como puede observarse se distribuye alrededor del valor del 3% por visita fijado para la simulación.

Las simulaciones del periodo de inclusión se han realizado suponiendo que la inclusión de los pacientes sigue una distribución Weibull con mediana 10 (centro 1), 15 (centro 2) y 20 (centro 3) días. El gráfico de la distribución de la frecuencia relativa de los días de inclusión (una réplica de simulación) por centro es el siguiente:



En el gráfico anterior puede observarse claramente que el centro 1 presenta un periodo más rápido de reclutamiento con respecto a los centros 2 y 3 que presentan un periodo de tiempo más dilatado.

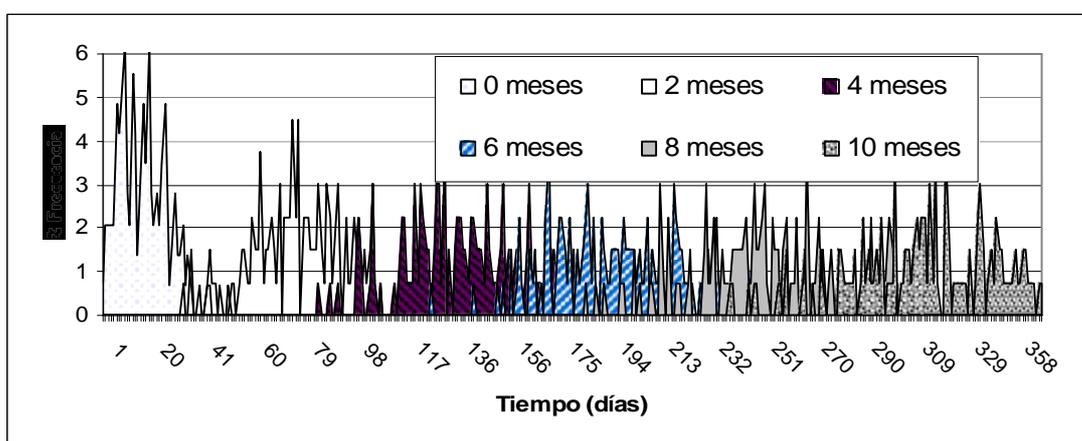
Los gráficos de dispersión para el tiempo de inclusión por centro, para las 40 réplicas de simulación son:



Las medias e intervalos de confianza para la mediana del tiempo de inclusión tras las 40 réplicas de simulación son:

- Centro 1: 10,054 [9,724; 10,385] días
- Centro 2: 14,804 [14,277; 15,330] días
- Centro 3: 19,917 [19,203; 20,631] días

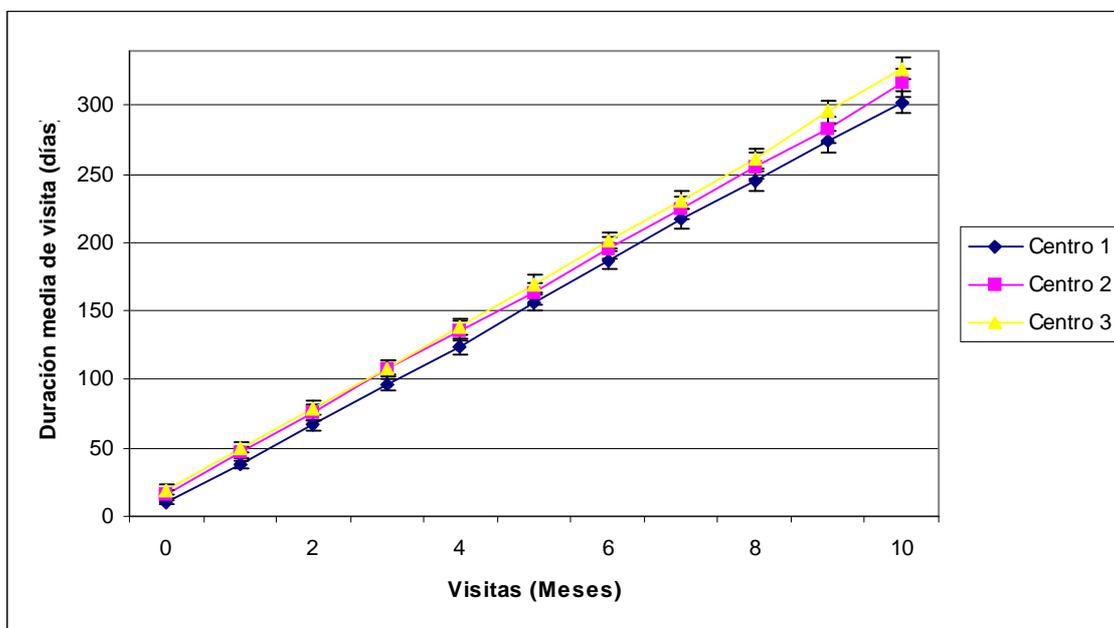
Que se sitúan alrededor de los valores fijados en el modelo estadístico/conceptual.



El tiempo entre visitas se distribuye según una distribución normal centrada en el periodo de días entre visitas y de desviación estándar el intervalo señalado en el cuadro anterior (+/- 10 días).

El cronograma de la evolución temporal de la frecuencia relativa de los pacientes por visita para una de las réplicas de simulación es la siguiente:

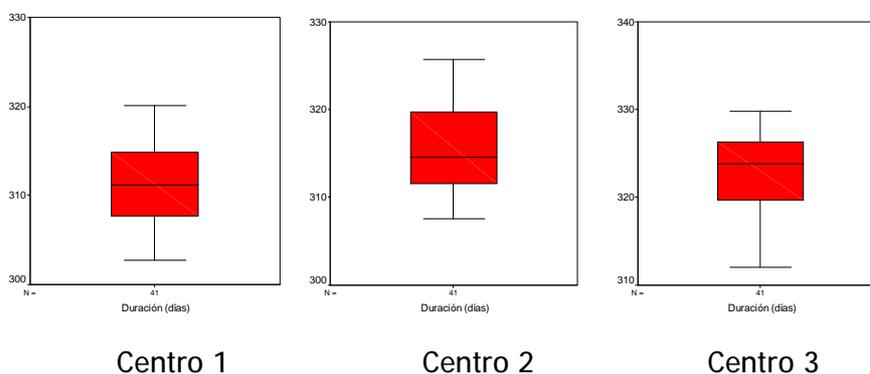
En el gráfico anterior puede verse la frecuencia relativa de los pacientes en las diferentes visitas. A partir de la distribución del número de pacientes por visita y centro en las 40 réplicas de simulación, se ha calculado la duración media del ensayo clínico por visita y centro, que se representa en el siguiente diagrama:



En el gráfico anterior se han representado también los intervalos de confianza asintóticos normales para el 95% de cobertura. Puede observarse que aunque son diferentes los tiempos de inclusión de los pacientes en la visita 0, no aparecen diferencias entre estos tiempos al finalizar el ensayo clínico (Visita 10 meses).

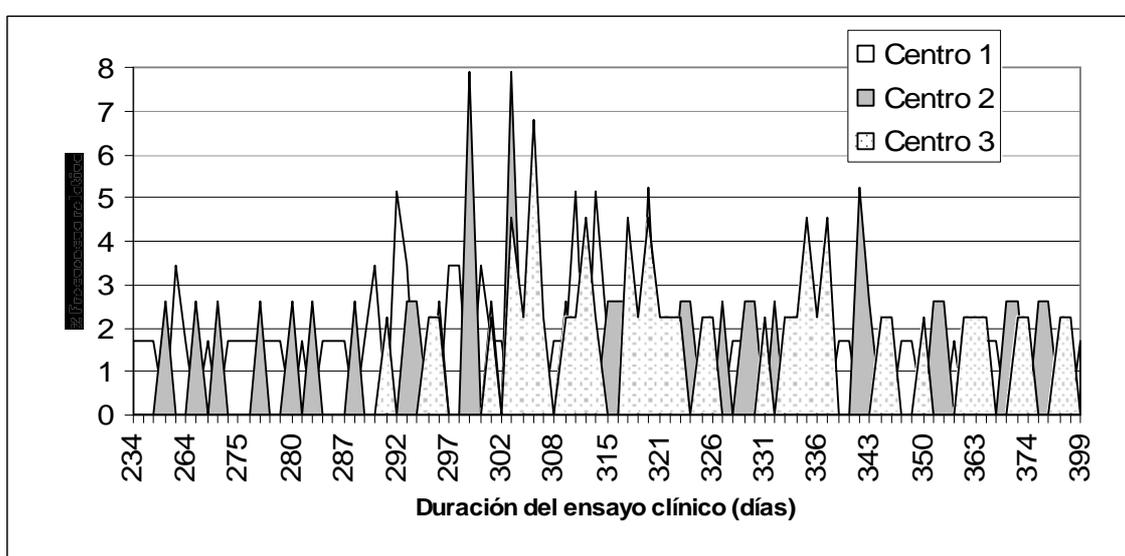
La duración media (Día 0 a Visita 10 meses) del ensayo clínico en días para las 40 réplicas de simulación ha sido:

- Centro 1: 311,159 [309,735; 312,583] días
- Centro 2: 315,732 [314,242; 317,222] días
- Centro 3: 322,791 [321,379; 324,204] días



Estos resultados vienen a confirmar que las diferencias entre unos tiempos y otros de duración del ensayo clínico por centro son las esperadas dentro del marco del modelo estadístico/conceptual y que éste se sitúa entre 310-320 días.

El gráfico de la distribución de la frecuencia relativa de la duración del ensayo clínico por centro (una réplica de simulación) es el siguiente:



Puede observarse, en el gráfico anterior, que no existen muchas diferencias en el día de finalización entre unos centros y otros, ya que el efecto del tiempo entre visitas ha atenuado la rapidez en el reclutamiento.

Un aspecto de gran importancia y que tiene interés en ser simulado es la duración del ensayo clínico con el fin de planificar la recogida de la información de los pacientes, para realizar el análisis estadístico de los datos y determinar el resultado del ensayo clínico. La duración del ensayo clínico tiene interés tanto por motivos económicos (coste del ensayo clínico), logísticos (cálculo y optimización de los viajes de los monitores de ensayos clínicos a los centros para recoger los datos y proceder a los trámites administrativos correspondientes), como estratégicos (análisis estadístico para conocer la

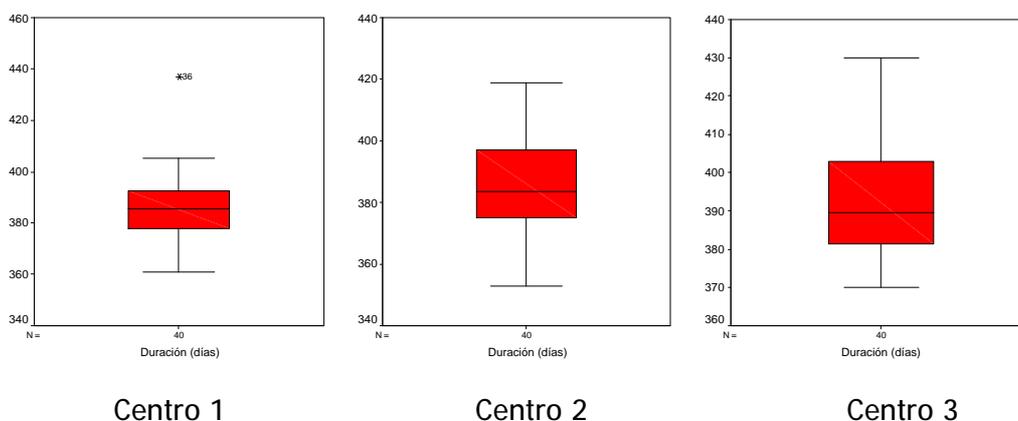
eficacia y seguridad del fármaco y si esta resulta satisfactoria proceder al registro del fármaco ante las autoridades regulatorias y cuando estas lo autoricen, si lo hacen, proceder a su comercialización).

Se ha determinado el tiempo máximo (Día 0 a Visita 10 meses) de duración del ensayo clínico por centro y para las 40 réplicas de simulación:

- Centro 1: 385,525 [381,132; 389,917] días
- Centro 2: 385,975 [381,169; 390,780] días
- Centro 3: 393,575 [388,773; 398,376] días

Puede determinarse así que el tiempo máximo medio de duración del ensayo clínico es 394 días aproximadamente y se situará en el centro 3.

Los gráficos de dispersión correspondientes a estos tiempos máximos son:



Debido a la importancia del tiempo máximo de duración del ensayo clínico (Día 0 a Visita 10 meses) se han supuesto los siguientes escenarios:

1-Aumenta un 50% la velocidad de reclutamiento con respecto al modelo inicial. Los resultados tras 40 réplicas de simulación son:

- Centro 1: 381,125 [375,822; 386,427] días
- Centro 2: 387,475 [381,271; 393,678] días
- Centro 3: 391,075 [386,617; 395,532] días

Como puede observarse no se gana mucho tiempo en la finalización del ensayo clínico, ya que los tiempos de reclutamiento son pequeños.

2-El periodo de reclutamiento para los 3 centros es de 90 días de mediana. Los resultados tras 40 réplicas de simulación son:

- Centro 1: 531,414 [519,611; 543,217] días
- Centro 2: 532,829 [522,036; 543,622] días
- Centro 3: 535,780 [525,433; 546,127] días

Al haber aumentado unas 4,5 veces el tiempo de inclusión de los centros, ha aumentado hasta 536 días el tiempo de duración máximo del ensayo clínico, se ha aumentado en unos 146 días el tiempo máximo, lo que supone unas 2 veces el número de días inicialmente determinado en el modelo inicial de 393 días.

Es por ello importante poder calcular el tiempo de duración máximo del ensayo clínico y prever todos los posibles retrasos en el mismo, especialmente el debido al retraso en el tiempo de reclutamiento, tan importante en el ensayo clínico por todas las implicaciones que posee (económicas, logísticas, estratégicas, éticas, etc).

Aunque existen muchos factores de variación en el ensayo clínico, si se ha intentado incidir en los más importantes y estudiar posibles modelos y mejoras de los mismos.

