

Departamento de Estadística e Investigación Operativa

UNIVERSITAT DE BARCELONA

---

OPTIMIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS  
DE FÁRMACOS MEDIANTE SIMULACIÓN DE  
EVENTOS DISCRETOS, SU MODELIZACIÓN,  
VALIDACIÓN, VERIFICACIÓN Y LA MEJORA  
DE LA CALIDAD DE SUS DATOS

---

Memoria de Tesis doctoral presentada por Toni Monleón Getino



Programa de doctorado "Probabilidad y Estadística"

Bienio 1997-1999.



Memoria presentada para optar al grado de Doctor en Ciencias Biológicas.

Certifico que la presente memoria ha sido realizada por Toni Monleón Getino en el Departamento de Estadística e Investigación Operativa de la Universidad de Barcelona bajo mi dirección:

Dr. Jordi Ocaña Rebull

Catedrático del Departamento de Estadística de la Universidad de Barcelona

Barcelona, 11 de julio de 2005

*El agua orada la piedra  
no por su fuerza sino  
por su constancia  
(Ovidio)*

*A mi esposa Pilar por su infinita paciencia y comprensión.*

*A mi hija Anna Maria por ser un regalo del cielo.*

*A mis padres por su apoyo.*



## AGRADECIMIENTOS

Quiero dirigir mi primer agradecimiento al Dr. Jordi Ocaña por haberme permitido realizar este trabajo de investigación, apoyarme y animarme siempre, a pesar de todos los inconvenientes y piedras en el camino, así como por introducirme en el mundo de la simulación al haber realizado con él uno de mis primeros cursos de doctorado en 1997.

A la Unidad de Ensayos clínicos del Servei de Farmacologia del Hospital Clínico de Barcelona, en especial a Joan Albert Arnaiz, Xavier Carner, Judit y todos sus miembros.

A Josep Casanovas por su apoyo en todos estos años. A todo el equipo del Dr. Josep Casanovas del LCFIB, Pau Fonseca, Jordi Montero, Ismail Abbas. También a Albert Riera, informático por su colaboración con los "scripts".

A Erik Cobo por sus sabios consejos, su experiencia y por atenderme aun llegando tarde.

A Esteban Vegas por su participación en el proyecto, sus consejos y apoyo. A M<sup>a</sup> Carmen Ruiz de Villa por sus consejos sobre los modelos lineales.

A los Drs. Sebastián Videla, Marià Sust y Alberto Puyada de Laboratorios Dr. Esteve por los datos de ensayos clínicos proporcionados.

A todos los compañeros del Departamento de Estadística, especialmente a Amparo Casanovas y Josep Antón Sánchez por sus ánimos que han evitado, en ocasiones, caer en la desesperanza.

Al equipo de investigación multidisciplinar GORS (*Grup d'Optimització de Recerca en Salut*): Josep Casanovas, Jordi Ocaña, Joan Rovira, Erik Cobo, Fernando Antoñanzas, Jordi Montero, Pau Fonseca, Muriel Bendeck e Ismail

Abbas, en el que me he integrado por plantear un proyecto serio de continuación de este trabajo doctoral.

A Vicente Alfaro del Departamento de Fisiología de la Universidad de Barcelona por haber participado también en la concepción original del proyecto PETRI de donde surgió este trabajo doctoral.

Al Dr. Munther Alami de Biomedical Systems / Quintiles por su apoyo en el proyecto original PETRI.

A mis hermanos Ramón y Teresa por animarme a continuar adelante con esta tesis.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

|  |           |
|--|-----------|
| ABREVIATURAS.....  | 13        |
| PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....   | 14        |
| ABSTRACT.....  | 15        |
| <b>1 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO .....</b>   | <b>17</b> |
| 1.1 INTRODUCCIÓN.....  | 19        |
| 1.2 OBJETIVOS DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PLANTEADO.....                                      | 20        |
| 1.3 PLAN DE TRABAJO DESARROLLADO.....  | 22        |
| 1.4 ORGANIZACIÓN DE LA TESIS EN CAPÍTULOS .....  | 25        |
| <b>2 INTRODUCCIÓN .....</b>  | <b>27</b> |
| 2.1 LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE FÁRMACOS.....  | 29        |
| 2.1.1 BASE BIOLÓGICA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS: FARMACOCINÉTICA (PK) Y FARMACODINAMIA (PD) ..... | 32        |
| 2.2 DISEÑO DE ENSAYOS CLÍNICOS .....   | 41        |
| 2.2.1 VARIABILIDAD BIOLÓGICA .....   | 41        |
| 2.2.2 ¿POR QUÉ REALIZAR ESTUDIOS CON FÁRMACOS?.....  | 41        |
| 2.2.3 SESGOS. LA PRECISIÓN Y VALIDEZ DE UN ESTUDIO .....                                       | 43        |
| 2.2.3.1 SESGO DE SELECCIÓN .....   | 44        |
| 2.2.3.2 SESGO DE INFORMACIÓN U OBSERVACIÓN .....   | 46        |
| 2.2.3.3 LA CALIDAD DE LA INFORMACIÓN.....  | 47        |
| 2.2.4 TIPOS DE ESTUDIOS CLÍNICOS.....  | 50        |
| 2.2.5 ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS .....   | 52        |
| 2.2.5.1 ASPECTO EXPERIMENTAL DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS .....                         | 53        |
| 2.2.5.2 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES Y TAMAÑO DE LA MUESTRA .....                                | 54        |
| 2.2.5.3 ASIGNACIÓN ALEATORIA .....   | 55        |
| 2.2.5.4 ENMASCARAMIENTO.....   | 56        |
| 2.2.5.5 FASES DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS .....  | 57        |
| 2.2.5.6 CLASIFICACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS SEGÚN ICH .....                                  | 59        |
| 2.2.5.7 EXTRAPOLACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS A LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL.....              | 60        |
| 2.2.5.8 POBLACIONES DE ANÁLISIS: ANÁLISIS DE INTENCIÓN DE TRATAR (ITT).....                    | 62        |
| 2.3 SIMULACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE FÁRMACOS.....  | 66        |
| 2.3.1 INTRODUCCIÓN .....   | 66        |
| 2.3.2 HISTORIA DE LA SIMULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS .....                                      | 68        |
| 2.3.3 CUESTIONES SOBRE SIMULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS .....                                    | 73        |

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| 2.3.3.1  | ENSAYOS CLÍNICOS CONFIMATORIOS: POTENCIA .....  | 74        |
| 2.3.3.2  | APRENDIZAJE: POTENCIA, SESGO Y PRECISIÓN .....  | 74        |
| 2.3.4    | MODELO DE SIMULACIÓN.....   | 75        |
| 2.3.5    | ANÁLISIS DE LOS DATOS SIMULADOS.....  | 78        |
| 2.3.6    | SOFTWARE DE SIMULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS.....   | 79        |
| 2.3.6.1  | OTRAS HERRAMIENTAS DE SIMULACIÓN.....   | 81        |
| 2.3.6.2  | PRUEBA CON SIMULADORES DE ENSAYOS CLÍNICOS YA<br>EXISTENTES Y CON DIVERSAS LIBRERIAS DE SIMULACIÓN .....                                      | 82        |
| 2.3.6.3  | OTROS PROGRAMAS COMERCIALES DE SIMULACIÓN DE<br>ENSAYOS CLÍNICOS.....   | 85        |
| 2.3.7    | PROGRAMAS DE ANÁLISIS DE LOS DATOS SIMULADOS .....  | 86        |
| 2.3.8    | REVISIÓN DE ALGUNOS PROYECTOS DE SIMULACIÓN DE ENSAYOS<br>CLÍNICOS.....   | 87        |
| 2.3.9    | IMPACTO Y FUTURO DE ESTA METODOLOGÍA .....  | 93        |
| <b>3</b> | <b>METODOLOGÍA DE SIMULACIÓN .....</b>  | <b>97</b> |
| 3.1      | RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS.....   | 99        |
| 3.1.1    | SUJETOS DE ESTUDIO.....   | 99        |
| 3.1.2    | VARIABLES DE ESTUDIO.....   | 99        |
| 3.2      | MÉTODOS DE SIMULACIÓN .....   | 100       |
| 3.2.1    | MODELIZACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS.....   | 100       |
| 3.2.2    | GENERACIÓN DE NORMALES MULTIVARIANTES MEDIANTE EL<br>MÉTODO DE BÚSQUEDA DE JACOBI DE DERIVACIÓN DE VALORES PROPIOS<br>Y VECTORES PROPIOS..... | 104       |
| 3.2.3    | SIMULACIÓN DE EVENTOS DISCRETOS .....   | 105       |
| 3.2.4    | ENTORNO LEANSIM.....  | 107       |
| 3.2.5    | FUNCIONAMIENTO INTERNO DE LEANSIM .....   | 111       |
| 3.2.5.2  | LEANEDITOR .....  | 115       |
| 3.2.5.3  | LEANGEN.....  | 117       |
| 3.2.5.4  | LEANCLIENT.....   | 119       |
| 3.3      | MODELIZACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO GENÉRICO (MECG) MEDIANTE<br>LEANSIM.....  | 120       |
| 3.3.1    | ACTIVIDAD ANTIRETROVIRAL DE DOS COMBINACIONES<br>FARMACOLÓGICAS. HOSPITAL CLÍNICO. DEP FARMACOLOGÍA. 2003 (SIDA-<br>1). .....                 | 121       |
| 3.3.2    | VERSIÓN INICIAL .....   | 123       |
| 3.3.3    | VERSIÓN MODIFICADA DEL MODELO SIMULADOR MECG .....  | 129       |
| 3.3.3.1  | EJEMPLO SIDA-1.....   | 134       |
| 3.3.3.2  | ESPECIFICACIÓN DEL MODELO DE SIMULACIÓN EN PSEUDO-<br>LENGUAJE DE PROGRAMACIÓN SAS.....   | 138       |
| 3.3.4    | INTERFAZ DE USUARIO PARA GENERAR EL MODELO DE LA<br>VARIABLE PRINCIPAL DEL ENSAYO CLÍNICO SEGÚN MODELOS LINEALES<br>MIXTOS .....              | 140       |
| 3.4      | VALIDACIÓN, VERIFICACIÓN Y ACREDITACIÓN (VV&A) DE LOS<br>MODELOS DE SIMULACIÓN .....  | 142       |
| 3.4.1    | INTRODUCCIÓN .....  | 142       |
| 3.4.2    | PARADIGMAS DE LA VERIFICACIÓN Y VALIDACIÓN DE LOS<br>MODELOS DE SIMULACIÓN.....   | 147       |
| 3.4.3    | TÉCNICAS DE VALIDACIÓN.....   | 151       |

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| 3.4.4    | VALIDACIÓN DE LOS DATOS.....   | 153        |
| 3.4.5    | VALIDACIÓN DEL MODELO CONCEPTUAL .....   | 155        |
| 3.4.6    | VERIFICACIÓN DEL MODELO COMPUTACIONAL.....   | 156        |
| 3.4.7    | VALIDACIÓN OPERACIONAL.....  | 157        |
| 3.4.7.1  | USO DE GRÁFICOS EN LA VALIDACIÓN OPERACIONAL .....   | 159        |
| 3.4.7.2  | USO DE INTERVALOS DE CONFIANZA EN LA VALIDACIÓN<br>OPERACIONAL.....  | 159        |
| 3.4.7.3  | USO DE PRUEBAS DE HIPÓTESIS EN LA VALIDACIÓN<br>OPERACIONAL.....   | 165        |
| 3.4.8    | DOCUMENTACIÓN.....   | 170        |
| 3.4.9    | ACREDITACIÓN .....   | 170        |
| 3.4.10   | DESARROLLO DE UNA METODOLOGÍA PARA LA ESTIMACIÓN DE<br>MODELOS Y SIMULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS .....                        | 171        |
| 3.4.10.1 | ESTIMACIÓN DEL MODELO CONCEPTUAL .....   | 172        |
| 3.4.10.2 | VALIDACIÓN DEL MODELO CONCEPTAL.....   | 176        |
| 3.4.10.3 | CONSTRUCCIÓN Y SIMULACIÓN DEL MODELO CONCEPTAL....<br>.....  | 186        |
| 3.4.10.4 | PRUEBAS DE SIMULACIÓN. AJUSTE DEL MODELO<br>COMPUTACIONAL.....   | 190        |
| 3.4.10.5 | VALIDACIÓN Y VERIFICACIÓN DEL MODELO COMPUTACIONAL<br>.....  | 192        |
| 3.4.10.6 | ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL MODELO COMPUTACIONAL ...<br>.....   | 204        |
| <b>4</b> | <b>GESTIÓN DE DATOS CLÍNICOS .....</b>   | <b>208</b> |
| 4.1      | SISTEMA INFORMÁTICO HIPÓCRATES: MEJORA DE LA RECOGIDA DE<br>INFORMACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS Y DE LA CALIDAD DE SUS DATOS ... | 213        |
| 4.1.1    | ESQUEMA DEL PROCESO DE GESTIÓN DE DATOS CLÍNICOS<br>MEDIANTE HIPÓCRATES .....  | 214        |
| 4.1.2    | FUNCIONAMIENTO DEL SISTEMA HIPÓCRATES .....  | 216        |
| 4.1.3    | VALIDACIÓN DEL SISTEMA INFORMÁTICO .....   | 223        |
| 4.1.4    | DETERMINACIÓN DE LOS PRINCIPALES PARÁMETROS DE LOS<br>ENSAYOS CLÍNICOS ESTUDIADOS.....                                       | 224        |
| <b>5</b> | <b>EXPERIMENTOS DE SIMULACIÓN RETROSPECTIVA.....</b>   | <b>226</b> |
| 5.1      | MODELOS DE ENSAYOS CLÍNICOS ESTUDIADOS Y SIMULACIONES<br>REALIZADAS.....   | 228        |
| 5.1.1    | SIMULACIÓN, VALIDACIÓN Y/O VERIFICACIÓN DE MODELOS DE<br>ENSAYOS CLINICOS RETROSPECTIVOS.....                                | 229        |
| 5.1.2    | ENSAYO CLÍNICO GENÉRICO DE FASE III .....  | 230        |
| 5.1.3    | ENSAYO DE FASE I .....   | 235        |
| 5.1.4    | MODELIZACIÓN Y SIMULACIÓN DEL ENSAYO SIDA-1.....   | 242        |
| 5.1.5    | OTROS ESTUDIOS Y ENSAYOS CLÍNICOS CONTEMPLADOS .....   | 253        |
| <b>6</b> | <b>EXPERIMENTOS DE SIMULACIÓN PROSPECTIVA.....</b>   | <b>254</b> |
| 6.1      | MODELIZACIÓN Y SIMULACIÓN DEL ENSAYO SIDA-2 (GRUPOS<br>GENÉTICOS).....   | 257        |
| 6.2      | MODELIZACIÓN Y SIMULACIÓN DE UN ENSAYO CLÍNICO FASE II,<br>BASADO EN LA ACCIÓN DEL FÁRMACO Y EN EL MODELO DE ENFERMEDAD      | 263        |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| <b>7</b>  | <b>CONCLUSIONES, COMENTARIOS FINALES Y DESARROLLOS FUTUROS .....</b>  | <b>284</b> |
| <b>8</b>  | <b>FUTURO DE LA INVESTIGACIÓN REALIZADA.....</b>  | <b>290</b> |
| <b>9</b>  | <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>   | <b>292</b> |
| 9.1       | OTRA BIBLIOGRAFÍA DESTACABLE .....  | 307        |
| 9.1.1     | BIBLIOGRAFÍA SOBRE ENSAYO CLÍNICO Y FARMACOLOGÍA .....  | 307        |
| 9.1.2     | BIBLIOGRAFÍA SOBRE SIMULACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS .....   | 308        |
| 9.1.3     | BIBLIOGRAFÍA SOBRE OPTIMIZACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS...  | 311        |
| 9.1.4     | BIBLIOGRAFÍA SOBRE MODELOS LINEARES MIXTOS Y MEDIDAS REPETIDAS.....   | 314        |
| 9.1.5     | BIBLIOGRAFÍA SOBRE MÉTODOS DE SIMULACIÓN Y ESTADÍSTICA .<br>.....   | 314        |
| 9.1.6     | BIBLIOGRAFÍA SOBRE METODOLOGÍA DE PROGRAMACIÓN ORIENTADA A OBJETOS, ALGORITMOS Y OTRAS TÉCNICAS INFORMÁTICAS<br>..... | 317        |
| 9.1.7     | BIBLIOGRAFÍA SOBRE GENERACIÓN DE NÚMEROS ALEATORIOS ...<br>.....  | 319        |
| <b>10</b> | <b>ANEXOS.....</b>  | <b>326</b> |
| <b>11</b> | <b>EPÍLOGO.....</b>   | <b>328</b> |

# ABREVIATURAS

## Lista de abreviaciones utilizadas en esta tesis

$C_{max}$ : Concentración máxima.  
CFO: Cantidad de fármaco en el organismo.  
CME: Concentración mínima eficaz.  
CMT: Concentración máxima tolerada.  
CP: Concentración plasmática.  
CRD: Cuaderno de recogida de datos.  
DM: "Data Management".  
ECC: Ensayo Clínico Controlado.  
ICH: International Clinical Harmonization.  
IMLM: Interfaz de usuario para modelos lineales mixtos.  
Intervalos BCa: Intervalos de confianza basados en remuestreo bootstrap.  
ITT: Intención de tratar.  
IVV: Verificación y validación independiente.  
-LL:  $-2 \text{ Log Verosimilitud}$ .  
MECG: Modelización de ensayo clínico genérico.  
PD: Farmacodinamia.  
PK: Farmacocinética.  
PP: Por protocolo.  
PVMCBV: Prueba de verificación del modelo computacional basada en la verosimilitud.  
 $t_{max}$ : Tiempo necesario para que se alcance  $C_{max}$ .  
 $t_{1/2}$ : Semivida de eliminación.  
TPA: Todos los pacientes aleatorizados.  
VMCBP: Verificación del modelo computacional basado en parámetros y significación estadística de las réplicas de simulación.  
VVA: Validación, Verificación y Acreditación.

## NOTA:

Para las fórmulas numéricas utilizadas en este trabajo, se ha utilizado como signo decimal la coma. En las fórmulas que se presentan se ha utilizado la notación habitual del programa de edición matemática MathType® 5 (Design Science Inc.).

# PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

Una parte de este trabajo se engloba dentro del proyecto PETRI "Optimización de los ensayos clínicos de medicamentos mediante simulación intensiva y distribuida" PTR1995-0518-OP-02-02, Programa Nacional para la Transferencia de Resultados Científicos y Técnicos, CICYT.

Este trabajo se enmarca dentro de los resultados del grupo de investigación multidisciplinar GORS (*Grup d'Optimització de Recerca en Salut*) formado por la Universidad de Barcelona, la Universidad Politécnica de Catalunya y la empresa SOIKOS.

## ABSTRACT

The possibility of performing complete simulations of clinical trials, based on pharmacological action models, has been considered since the advent of the computer era, as a tool to optimise their practical realisation. Thanks to the advances in computation technology and in discrete event simulation tools, today it is possible to perform realistic, large-scale clinical trial simulations in a regular basis using suitable tools of simulation.

In this doctoral research, we illustrate the process of constructing realistic simulation models using SAS and the LeanSim framework. LeanSim is an object-oriented general purpose simulation tool, developed in C/C++, with a process-interaction modelling approach. These characteristics of LeanSim make it very flexible, facilitating its adaptation to simulate clinical trials.

Some clinical trials were simulated, retrospectively and prospectively, and a methodology to construct models of clinical trials and to simulate, validate and verify statistically them was established. A second part of this project was centred on the statistical and data analysis facets of model validation and verification, based on the percentual variation of likelihood criteria comparing the conceptual model and the simulation replications. Also new data management software, "Hippocrates", was developed to assure the quality of data in clinical trials.

