

Optimización del diseño de los ensayos clínicos mediante simulación: aplicación a un ensayo de pacientes con VIH/SIDA¹

Autores: Ismail Abbas*, Erik Cobo*, Joan Rovira**, Josep Casanovas*

* Universidad Politécnica de Cataluña

**Universidad de Barcelona

Palabras claves: modelos de enfermedades, optimización económica, economía de salud, calibración y validación, modelos de estados discretos, ensayos clínicos, salud pública, modelos estadísticos, simulación.

Introducción y objetivos

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 (Holdford et al., 2000), 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.

En este trabajo 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.

La optimización planteada 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

¹ Este artículo es un resumen de la tesis doctoral del primer autor, Ismail Abbas, titulada “Integración de los modelos de simulación en el diseño de los ensayos clínicos”, y presentada el día 26 de abril del 2004. Los lectores y investigadores interesados pueden encontrar el texto completo de la tesis en <http://tdx.cesca.es/>

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.

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.

El objetivo principal de este trabajo es aplicar un modelo de simulación para optimizar el diseño de un ensayo clínico de VIH/SIDA. Con este fin se desarrolla un modelo estocástico asistido por ordenador que permita representar adecuadamente el ensayo clínico y simular los resultados con diseños e hipótesis alternativas de un ensayo futuro. Con ello se pretende determinar el diseño que optimiza el coste y el tiempo de desarrollo del ensayo clínico, y por consiguiente, estimar el beneficio neto esperado de la puesta en el mercado del nuevo producto farmacéutico.

Métodos

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 (Negredo et al., 2002).

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.

El modelo para la optimización del ensayo clínico que proponemos es un modelo de simulación de Monte Carlo de base individual que, representa de forma simplificada el ensayo clínico (Briggs y Price, 2002; Richter et al. 2002). 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.

Por ello, se ha dividido el modelo 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.

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. 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. En nuestro caso se ha especificado el tiempo como una variable discreta (1 mes) y las llegadas por mes es una variable aleatoria que sigue la distribución de *Poisson*. 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.

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).

Con el fin de comprobar que los resultados del modelo son iguales que los resultados del ensayo clínico de la lipodistrofia, se han elegido tres variables finales de respuesta que son:

L Nivel de colesterol en la última visita.

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.

M Cambio promedio desde el nivel basal de colesterol. Cuantifica el beneficio medio obtenido en un periodo de tiempo entre visitas de seguimiento.

Posteriormente, se han definido criterios de validación estadística de dicha comparación para calibrar el modelo, es decir, encontrar los parámetros del modelo que determina el modelo más valido y el más simplificado. Para optimizar el diseño, primero se ha elegido la variable final de respuesta más eficiente en términos de potencia estadística, y segundo se ha elegido el mejor diseño en términos de coste de oportunidad. Finalmente, se ha introducido la base teórica del beneficio neto esperado del ensayo clínico. La formula siguiente ilustra esa base:

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

Donde:

1-b: probabilidad de éxito del ensayo

BVM: beneficio de la venta del medicamento por año.

d: duración total del ensayo en función del coste total del mismo:

$$d = \sum_1^c \sum_1^i \frac{1}{I(c)} \cdot c + v \cdot t$$

Donde:

d: es la duración total del ensayo clínico.

v: es el número total de visitas del ensayo.

t: es el tiempo entre visitas.

I(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

n: años de venta del medicamento.

C: coste total del ensayo clínico:

$$C = \sum_1^c C_c + \sum_1^i C_i + v \cdot C_v + C_r \cdot d$$

Donde:

C_c: coste unitario por centro.

C_i: coste de reclutamiento por paciente.

C_v: coste unitario por visita.

v : número de visitas del seguimiento efectivamente realizadas.

C_r : 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 : duración total del ensayo en meses.

Esta fórmula integra tres variables objetivo para optimizar 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. Por ejemplo, en el caso de un producto bajo patente, 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.

Resultados

Se llevan a cabo tres series de simulaciones que se diferencian en el supuesto adoptado respecto a los abandonos. La primera serie adopta el supuesto más simple de que no se producen abandonos. 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. 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 visitas.

Simulación 2. Dos visitas.

Simulación 3. Ocho visitas.

La tabla 1 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 para no hacerla demasiado compleja). 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.

	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 1 El tiempo y el coste del ensayo de la primera serie de simulaciones

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 2).

	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 2 El tiempo y el coste del ensayo de la segunda serie de simulaciones

El coste aumenta sustancialmente para diseños con 2 visitas o periodos de seguimiento, y especialmente cuando se toma sólo un centro. 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.

La tabla 3 muestra asimismo que el diseño optimo 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 unidades monetarios.

	n = 600, P = 2			n = 260, 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	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 El tiempo y el coste del ensayo de la tercera serie de simulaciones

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.

Comentarios y conclusiones

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.

La optimización ha sido realizada de forma manual a través de las tablas de resultados. 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.

La aportación central de este trabajo es conceptualizar 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 limitación principal 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. Otra limitación es que los parámetros de costes utilizados no son reales, tan solo son aproximaciones a efectos ilustrativos. Por ello, no se ha podido realizar una optimización de forma prospectiva del ensayo, que tan solo se ha hecho una optimización con datos retrospectivos.

Bibliografía

Abbas I. Integración de los modelos de simulación en el diseño de los ensayos clínicos. <http://tdx.cesca.es/>. Tesis doctoral presentada en el Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Universidad Politécnica de Cataluña, 26 de abril del 2004.

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.

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.

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.

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.