

1 OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

1.1 INTRODUCCIÓN

La simulación de ensayos clínicos previamente a su realización, puede contribuir a la optimización de los mismos, reduciendo de forma significativa su duración y su coste, pero apenas es utilizada en España por los usuarios de los sectores implicados (farmacéutico y biosanitario). Se apunta a las siguientes causas el hecho de su no utilización:

- Coste desmesurado de los programas informáticos existentes.
- Dificultad de uso y otras deficiencias de estos programas.
- Desconocimiento de la metodología (y de buena parte de los conocimientos necesarios para aplicarla correctamente: estadísticos, matemáticos, informáticos...) por parte de sus potenciales usuarios.

Paralelamente a las dificultades inherentes a la propia metodología de la simulación, la simulación de ensayos clínicos tiene un problema de calidad de datos, lo que hace difícil el diseño e implementación de modelos adecuados, que posteriormente serán la base de las simulaciones. La creación de un sistema de gestión adecuado de ensayos clínicos puede contribuir significativamente a mejorar la calidad de las simulaciones de ensayos clínicos, y de muchos otros aspectos de los mismos.

1.2 OBJETIVOS DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PLANTEADO

El objetivo general de esta tesis es mejorar la calidad de los ensayos clínicos de medicamentos realizados en nuestro país mediante su simulación, para optimizar los recursos que utilizan, especialmente en referencia a los posibles problemas que se producen en su desarrollo y el empleo de tiempo en los mismos, y mediante la mejora de la calidad de la información que utilizan y generan.

Se pretende poner a disposición de los grupos de investigación biomédicos un sistema de gestión y manejo de datos clínicos que cumpla con los procedimientos señalados por las normativas ICH y FDA (Food & Drug de USA) y un sistema de simulación lo más realista posible que permita la realización de simulaciones completas previas a los ensayos reales y que pueden poner en evidencia posibles defectos de los ensayos y corregirlos, sin excluir otras aplicaciones más orientadas a la predicción o a la explicación de los resultados observados en estudios reales.

Los objetivos pormenorizados de esta tesis son los siguientes:

1-Mejora del control de calidad y de la gestión de los datos de los ensayos clínicos:

- Adaptación del sistema Hipócrates a las normas ICH y de la FDA de manejo de datos clínicos.
- Implantación en centros biomédicos.
- Recogida de datos clínicos y de posibles factores de influencia.
- Validación para el propósito de uso.

2-Modelización del comportamiento de los ensayos clínicos de fármacos y sus factores de influencia:

- Recogida de información mediante el sistema Hipócrates y de la procedente de la bibliografía consultada.
- Análisis de la información disponible

3-Implementación y validación de un sistema de simulación de ensayos clínicos realista que posea capacidad para observar la influencia de los diferentes factores que se consideren determinantes en el éxito del ensayo clínico:

- Análisis del modelo
- Implementación de modelo general de simulación de ensayos clínicos
- Validación de las simulaciones
- Simulaciones prospectivas

1.3 PLAN DE TRABAJO DESARROLLADO

Las etapas de desarrollo de la tesis realizada han sido las siguientes:

a-Etapa inicial (1999-2002):

a.1- Recogida de información y análisis de la información disponible proporcionado por las siguientes entidades biomédicas:

- Hospital Clínico de Barcelona (Barcelona).
- Hospital Can Ruti (Badalona).
- Laboratorios Dr. Esteve.

a.2- Estudio bibliográfico del estado del arte sobre la simulación de ensayos clínicos y la metodología utilizada.

a.3- Especificación de los modelos de ensayos clínicos mediante el paquete estadístico SAS, utilizado frecuentemente en el análisis de los resultados de los ensayos clínicos. Se realizaron estimaciones de diferentes modelos mediante modelos mixtos, usando los procedimientos "MIXED" y "NL MIX" en SAS.

a.3- Realización de experimentos con simuladores ya existentes como RIDO (Right Dose first time) (Amstein y col., 1996).

a.4- Desarrollo de una primera versión (2002) de un sistema informático de gestión de datos clínicos ("Clinical Trial Manager"), denominado Hipócrates para recogida de información y mejora de calidad de los datos de ensayos clínicos y su posterior estudio. Se instaló y se realizó una prueba piloto en el Departamento de Farmacología Clínica del Hospital Clínico de Barcelona.

a.5- Especificación de los métodos de simulación: Estudio de diferentes posibilidades como la adquisición del simulador de la empresa Pharsight, pero el elevado coste impidió tal propósito. Estudio de la posibilidad de la realización de un simulador propio a partir de clases en Java o Visual Basic y decisión el entorno de simulación LeanSim.

a.6- Estudio del entorno de simulación LeanSim del grupo de simulación dirigido por el Dr. Josep Casanovas (UPC). Adopción de esta tecnología por su flexibilidad y potencia para el desarrollo de un modelo general de simulador de ensayos clínicos.

b-Diseño de modelos y experimentos (2002 -2004):

b.1- Estudio de diferentes modelos y ensayos clínicos reales, y estudio de los principales factores que influyen en ellos, a fin de diseñar un modelo general de ensayo clínico para posteriormente implementarlo en el simulador LeanGen basado en el entorno LeanSim.

b.2- Desarrollo del modelo general de simulación (Metamodelo) de ensayos clínicos que combina la simulación discreta con la simulación de Montecarlo, siempre sin perder de vista el uso de la tecnología orientada a Objetos (OO) de LeanSim. Esta fase se desarrolló conjuntamente con los miembros del Laboratorio de Cálculo de la UPC.

b.3- Posteriormente al diseño del metamodelo de ensayo clínico se realizaron diferentes pruebas con los ensayos clínicos y se simularon retrospectivamente en el simulador construido a tal efecto, analizando los resultados

b.5- Ajuste del sistema de simulación desarrollado en el entorno LeanSim y mejora del metamodelo de simulación.

b.6- Desarrollo de una interfaz de usuario que permite la creación de modelos lineales mixtos basados en parámetros de anteriores modelos de ensayos clínicos y que alimentan al simulador con el modelo de respuesta al tratamiento clínico.

b.7- Estudio de diferentes ensayos clínicos llevados a cabo por el Departamento de Farmacología Clínica del Hospital Clínico de Barcelona. Recogida de datos y parámetros del ensayo mediante el sistema Hipócrates y modificación de éste para adaptarlo a la normativa de gestión de datos en ensayos clínicos a las particularidades de uso de los usuarios del departamento.

c-Validación del sistema de simulación de ensayos clínicos (2003-2005):

c.1- Pruebas con la interfaz de usuario que permite la creación de modelos lineales mixtos y con el simulador de ensayos clínicos basado en LeanSim, que permite la simulación del metamodelo mejorado de ensayos clínicos. Dichas pruebas se realizaron en el Laboratorio de Cálculo de la Facultad de Informática de la UPC y en el Departamento de Estadística de la UB.

c.2- Realización de simulaciones retrospectivas y prospectivas de ensayos clínicos con LeanSim y SAS, así como verificación y validación de los modelos correspondientes.

c.3- Desarrollo y estudio de diferentes metodologías para la verificación y validación de ensayos clínicos.

c.4- Presentación de resultados en diferentes congresos y publicaciones científicas, que pueden verse en el apartado de bibliografía.

Se han estimado en unas 3000 las horas dedicadas a esta tesis doctoral desde 1999 a 2005.

1.4 ORGANIZACIÓN DE LA TESIS EN CAPÍTULOS

Esta memoria de tesis se organiza en los siguientes capítulos:

- Introducción: Introducción a los ensayos clínicos de fármacos y estado del arte de la simulación de los ensayos clínicos.
- Metodología de simulación: En este capítulo se discutirán algunos aspectos relevantes de los datos y modelos simulados, y de una de las herramientas informáticas utilizada para la simulación, el entorno LeanSim. Se planteará una metodología estadística para la modelización de ensayos clínicos, y la posterior Simulación, Validación y Verificación de los modelos, utilizando, como caso de estudio, un ensayo clínico retrospectivo descrito en la bibliografía. Se estudian criterios para la aceptabilidad del modelo mediante intervalos de confianza asintóticos normales y de tipo bootstrap, así como fórmulas para el cálculo de la precisión del modelo y del número de réplicas de simulación. Se introduce también una nueva metodología para la verificación de ensayos clínicos basada en la utilización de la variación porcentual de la verosimilitud del modelo de simulación y otra basada en el estudio de los parámetros y sus significaciones estadísticas.
- Gestión de datos clínicos: Problemática de la gestión de datos y mejora de su calidad mediante el sistema informático Hipócrates
- Experimentos de simulación retrospectiva: Uso de la metodología de Modelización, Simulación, Validación y Verificación, planteada en los capítulos precedentes, sobre diferentes ensayos clínicos reales de Fase I y Fase III ya realizados, a fin de verificar la metodología propuesta y demostrar su utilidad.
- Experimentos de simulación prospectiva: Realización de diferentes experimentos de simulación en ensayos clínicos de Fases II y III con el objetivo de resolver problemas planteados por los ensayos clínicos de una manera prospectiva, nuevamente utilizando la metodología propuesta. Se consideran ensayos clínicos de múltiples objetivos

(seguridad, eficacia y objetivos logísticos), así como modelos de ensayos clínicos basados en el modelo de enfermedad y el cálculo del momento final del ensayo clínico.

- Conclusiones, comentarios finales y desarrollos futuros.
- Bibliografía.
- Anexo de resultados (CD Anexo): Algoritmos matemáticos y macros de SAS utilizadas en los análisis estadísticos realizados, Códigos de simulación (SAS y LeanSim), programas Hipócrates y LeanSim.