

5 EXPERIMENTOS DE SIMULACIÓN RETROSPECTIVA.

5.1 MODELOS DE ENSAYOS CLÍNICOS ESTUDIADOS Y SIMULACIONES REALIZADAS

El objetivo de este capítulo es demostrar que el sistema de simulación con el entorno LeanSim y/o SAS y la metodología expuesta, introducidos en los capítulos anteriores, realmente funciona y se pueden usar como una herramienta de simulación eficaz de los ensayos clínicos retrospectivos. Asimismo se ilustra el funcionamiento, la especificación de sus "scripts" y la validación y verificación de algunos de los modelos más utilizados en este campo. En algunos casos se presentan pruebas y ejemplos de modelos habituales extraídos de la bibliografía que ilustran el funcionamiento de alguna de las herramientas desarrolladas, como Hipócrates y la interfaz IMLM. También se aborda la verificación y validación de los modelos de simulación, basada en cálculo de intervalos de confianza, del p-valor para la variable principal y de la verosimilitud mediante simulaciones basadas en réplicas. Estos métodos han sido introducidos en el capítulo 4 de esta tesis.

También se presentan los resultados del ensayo clínico SIDA 1 que ha servido para construir el modelo conceptual de simulación denominado MCEG en el capítulo 4 de esta tesis, y que ha sido la base de las simulaciones realistas de ensayos clínicos realizadas con LeanSim y ha permitido validar la corrección de las simulaciones y la comunicación con los ficheros generados por el programa Hipócrates. Dichos ficheros contienen los parámetros del ensayo a simular, como el número de entidades a generar. Se ha seguido el esquema general siguiente para este proceso presentado en la *Figura 28*.

Los “scripts” y la sintaxis SAS, utilizados para todos los modelos simulados en este capítulo se presentan en el CD anexo.

5.1.1 SIMULACIÓN, VALIDACIÓN Y/O VERIFICACIÓN DE MODELOS DE ENSAYOS CLINICOS RETROSPECTIVOS

A fin de comprobar el funcionamiento del binomio IMLM y simulador, así como probar el funcionamiento del simulador y realizar pruebas y ajustes en los programas de simulación, se han simulado diferentes modelos de ensayos clínicos, correspondientes tanto a casos nuevos como a situaciones estudiadas por otros autores anteriormente. Posteriormente se ha procedido a su verificación mediante los procedimientos señalados en el capítulo anterior.

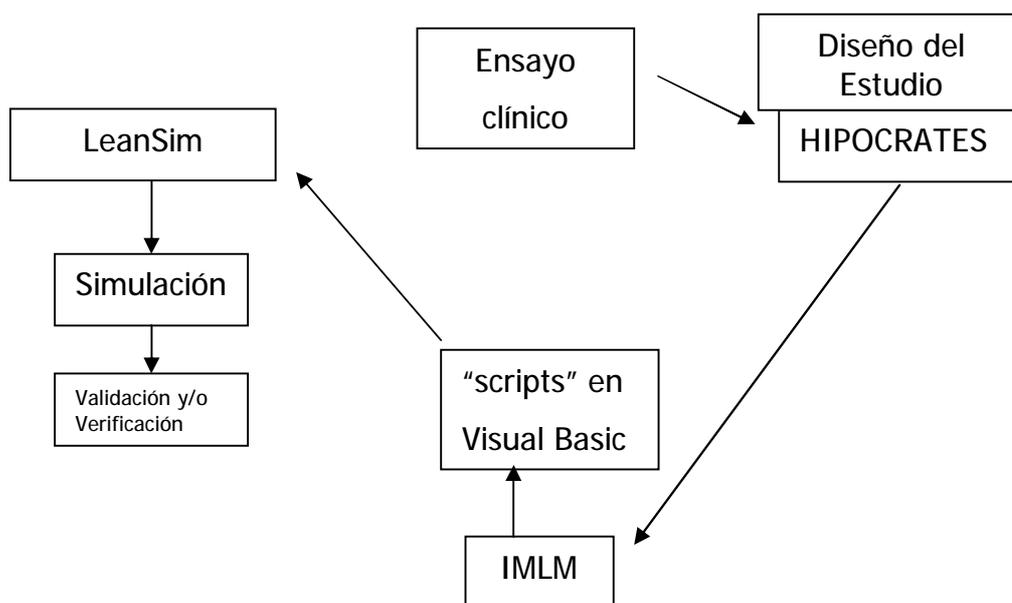


Figura 28: Esquema de los experimentos y pruebas de simulación realizadas y las metodologías utilizadas.

El primer ejemplo, aunque no corresponde a un ensayo de tipo retrospectivo sí parecía adecuado indicarlo aquí por su relación con IMLM.

5.1.2 ENSAYO CLÍNICO GENÉRICO DE FASE III

Características y descripción:

A fin de comprobar y validar el uso de la interfaz IMLM, cuyo funcionamiento se ha detallado en el capítulo 4, se ha creado un ensayo clínico ficticio de Fase III cuyo objetivo es estudiar la eficacia de un nuevo tratamiento para aumentar un parámetro clínico A en los pacientes afectados por una patología P. Para ello se ha planteado un ensayo clínico con un diseño de medidas repetidas y grupos de tratamiento farmacológico asignados aleatoriamente y de forma ciega (Tratamiento 1 o tratamiento de referencia en un grupo de 286 pacientes y Tratamiento 2 o tratamiento nuevo en un grupo de 286 pacientes) a lo largo de 3 visitas (0, 1 y 3 meses). Se fija $\alpha=0,05$ y $\beta=0,80$. En la visita 0 se miden los parámetros basales previos al tratamiento y empieza la toma de medicación del estudio por los pacientes. La variable de respuesta estudiada es el parámetro clínico A en cada visita de estudio a la que se ha denominado Y.

Características del modelo estadístico/conceptual

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

- La población de los pacientes que se han incluido en el ensayo, afectados por P, poseen una media de 18,5 unidades del parámetro A.
- 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. Si esta condición no se cumple y existe una correlación entre b_{0i} y b_{1i} la distribución normal multivariante $N(\mathbf{m}_1 = 0, \mathbf{m}_2 = 0, s_1, s_2, r)$ para el par (b_0, b_1) puede generarse a partir del algoritmo propuesto en SAS Institute Inc. (1994):

$$X \sim N(0,1)$$

$$Y = rX + \sqrt{1-r^2}N(0,1)$$

Donde $Z \sim N(0,1)$ es independiente de X , entonces las variables aleatorias $b_0 = m_1 + \sqrt{s_1}X$ y $b_1 = m_2 + \sqrt{s_2}Y$, siguen una distribución $N(m_1, m_2, s_1, s_2, r)$

Está previsto que la siguiente versión del simulador LeanSim incorpore ya de partida una librería interna de generación de variables aleatorias multivariantes. En el CD anexo se presentan una macro de SAS para la generación de variables aleatorias normales multivariantes basada en el método de Cholesky, así como diferentes transformaciones que generan normalidad bivalente que han sido utilizadas en algunas las simulaciones realizadas.

El modelo se basa en los siguientes parámetros:

- φ toma los valores 0 ó 1 para especificar un diferencial $d=1$ respecto del tratamiento de referencia (T_1). El parámetro φ especifica el efecto del tratamiento en la pendiente.
- Se ha supuesto un efecto basal de 3 unidades ya de partida para el parámetro de la visita, 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 $s=2$.

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

$$Y = (8,34 + b_{0i}) + (3 + j + b_{1i})\text{Visita}_{ij} + e_{ij}$$

Donde $b_{0i} \sim N(0;0,025)$, $b_{1i} \sim N(0;0,821)$ y $e_{ij} \sim N(0;2)$ y φ especifica el efecto del tratamiento en la pendiente. φ toma los valores 0 ó 1 para el Tratamiento 1 ó 2, respectivamente.

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado mediante la conocida macro de SAS UnifyPow (<http://www.bio.ri.ccf.org/UnifyPow>), a continuación puede verse un detalle del cálculo:

```
-----
| UnifyPow 2002.06.17a    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 |
|-----
```

UnifyPow: Scenario: mu 18.5 19.5
and Effect: Compare two means

| | | Standard Deviation | |
|-------|-----------|--------------------|---------|
| | | 3 | |
| | | Minimum Power | |
| | | 0.800 | 0.900 |
| | | Total N | Total N |
| Alpha | Type | | |
| 0.050 | 2-sided t | 286 | 382 |
| | 1-sided t | 226 | 310 |
| 0.010 | 2-sided t | 426 | 540 |
| | 1-sided t | 366 | 472 |

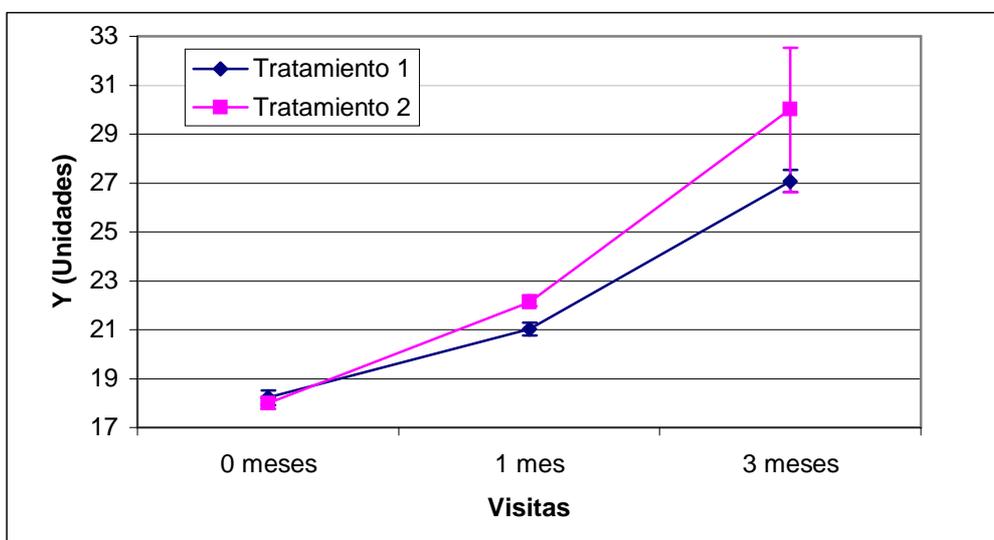
Simulación con LeanSim y SAS

La interfaz IMLM genera los “scripts” VB para la simulación con LeanSim y SAS, según los procedimientos indicados en la sección del modelo conceptual del capítulo 4.

Tras la comprobación del programa de simulación generado, se han realizado diferentes simulaciones hasta verificar cuál era la cantidad de réplicas y entidades a simular, utilizando 20 réplicas piloto. Se ha podido comprobar que en todos los casos el p-valor para el factor tratamiento era $p < 0,000001$, por lo que según (29), ya no es necesario realizar más réplicas de simulación.

Verificación del modelo computacional

Tras la simulación de los datos con SAS, se obtuvieron los siguientes resultados:



En la gráfica anterior se han indicado los intervalos de confianza BCa al 95%, estimados mediante bootstrap, calculados según se ha indicado en el ejemplo de simulación del efecto de 3 tratamientos en los pacientes afectados por artritis del capítulo 4 y que son:

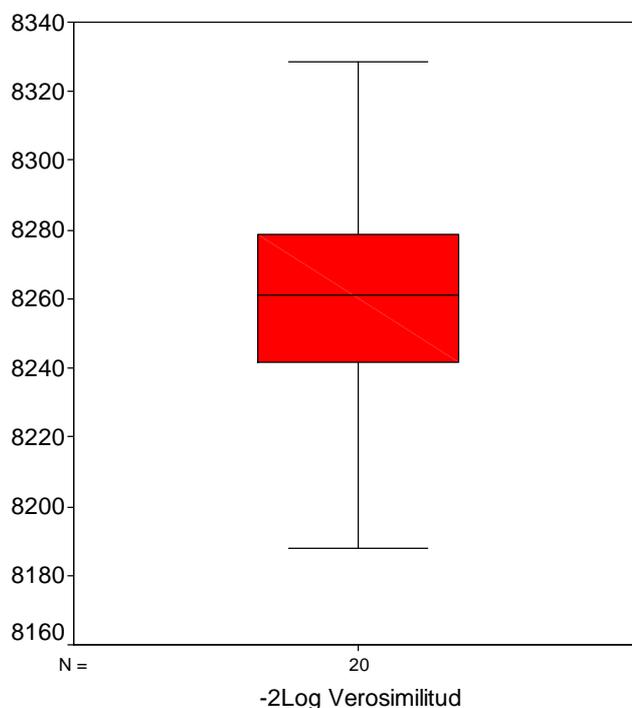
| | | Intervalos BCa con reducción de sesgo | | |
|---------------|--------------------|---------------------------------------|----------|----------|
| | | 0 meses | 1 mes | 3 meses |
| Tratamiento 1 | Intervalo Inferior | 17,92700 | 20,7612 | 26,60970 |
| | Intervalo Superior | 18,50890 | 21,29050 | 27,5249 |
| Tratamiento 2 | Intervalo Inferior | 17,77100 | 21,9618 | 26,60970 |
| | Intervalo Superior | 18,2085 | 22,404 | 27,5249 |

La gráfica de trayectorias anterior verifica el modelo conceptual planteado anteriormente, ya que éstas parecen coherentes con el comportamiento esperado por el modelo de simulación (verificación de aspecto).

Se han analizado los diferentes datos de las réplicas de simulación mediante un modelo lineal mixto en SAS (PROC MIXED) que contempla los supuestos especificados en el modelo de simulación (tratamiento, tiempo e interacción tratamiento*tiempo) y se ha analizado la significación estadística de la variable principal para las 20 réplicas de simulación.

El p-valor para el factor tratamiento en todas las réplicas de simulación fue igual a $p=0,000001$, lo que verifica que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, como se ha indicado en el modelo conceptual construido. Puede apreciarse también un resultado más variable de los pacientes tratados con el tratamiento 2, respecto a los tratados con el tratamiento 1.

También se ha analizado la verosimilitud (-LL) de las réplicas del modelo de simulación en el modelo lineal mixto y se ha obtenido el intervalo de confianza 8263,48 [8247,11; 8279,84] y el siguiente gráfico de dispersión:



La variación porcentual de la verosimilitud inter-réplica se ha situado entre el 0 al 1,57%, algo menor al presentado en el ejemplo de artritis reumatoide (0-5%).

Al respecto de los resultados obtenidos durante la simulación, puede afirmarse que la validación del modelo no tiene sentido ya que no existen datos reales con los que comparar los resultados de las simulaciones.

5.1.3 ENSAYO DE FASE I

Características y descripción

Ensayo clínico Fase I con objetivo farmacocinética cuyo modelo base fue citado recientemente en un trabajo de Smith (2004) donde se comparaban diferentes metodologías de modelización no lineal PK, a partir de un estudio y unos datos citados por Pinheiro y Bates (1995).

En el estudio se determinaron los niveles del fármaco antiasmático teofilina (mg/L) en el suero de 12 voluntarios sanos en diferentes momentos de tiempo (0; 0,25; 0,50; 1,25, 2, 3,75; 5; 7; 9; 12 y 24,50 horas, aproximadamente). La dosis de medicación administrada fue de 3,1 a 5,86 mg de teofilina.

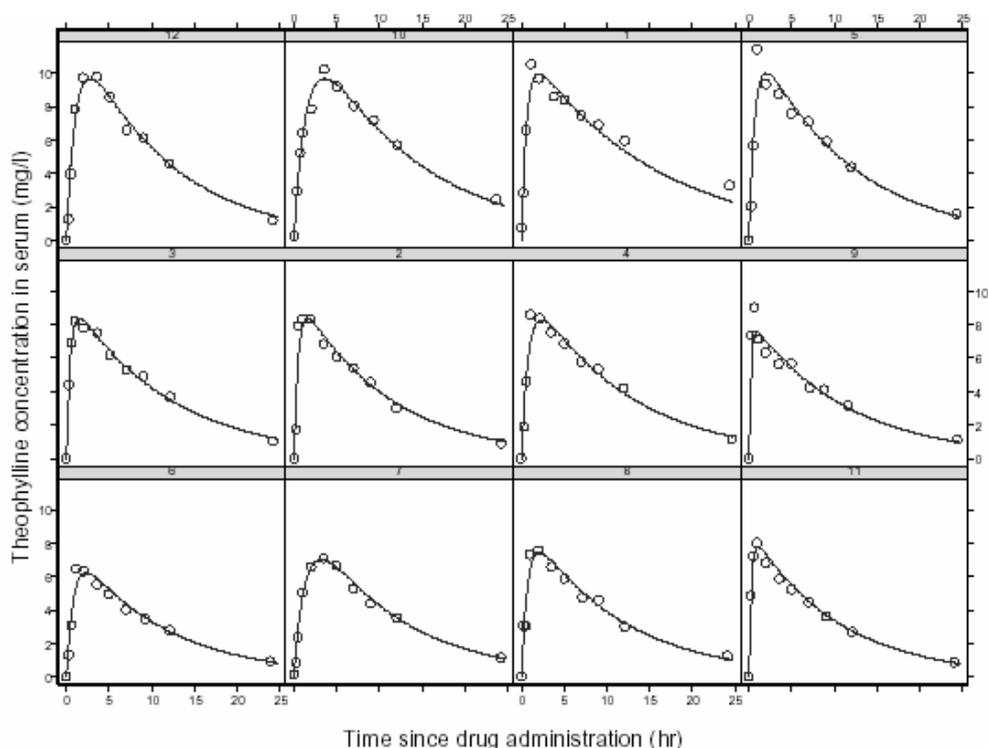


Figura 29: Ensayo clínico Fase I farmacocinético donde se estudiaron los niveles de teofilina en suero de 12 voluntarios sanos en diferentes concentraciones y tiempos y donde se ha ajustado el modelo conceptual para cada individuo (de Smith,2004).

Los resultados reales de los niveles de teofilina en los 11 individuos durante diferentes horas del día pueden verse en la **Figura 29**. A partir de éstos datos se ha ajustado un modelo farmacocinético (PK) de primer orden, monocorpartimental.

Diseño del estudio:

Diseño no lineal de medidas repetidas y PK.

Características del modelo estadístico/conceptual :

El modelo PK presenta las siguientes características:

$$C_p = \frac{Dk_e k_a}{Cl(k_a - k_e)} [\exp(-k_e t) - \exp(-k_a t)] + e_i$$

Donde C_p es la concentración de teofilina (mg/L) en el suero sanguíneo, D es la dosis (mg) de medicación administrada a los pacientes, Cl es el "clearance" en L/h y toma el valor de 0,04; k_a es la ratio de absorción y toma un valor de 1,58; k_e es la ratio de excreción y toma un valor de 0,086; t corresponde al tiempo en horas de la medición durante las 25 horas de observación. Los parámetros han sido estimados mediante el procedimiento NLMIXED de SAS para modelos mixtos no lineales.

Con respecto de los parámetros aleatorios del modelo, el autor señala que k_a y Cl tienen asociados los siguientes parámetros aleatorios:

$$k_a = \exp(0,47 + b_{0i})$$

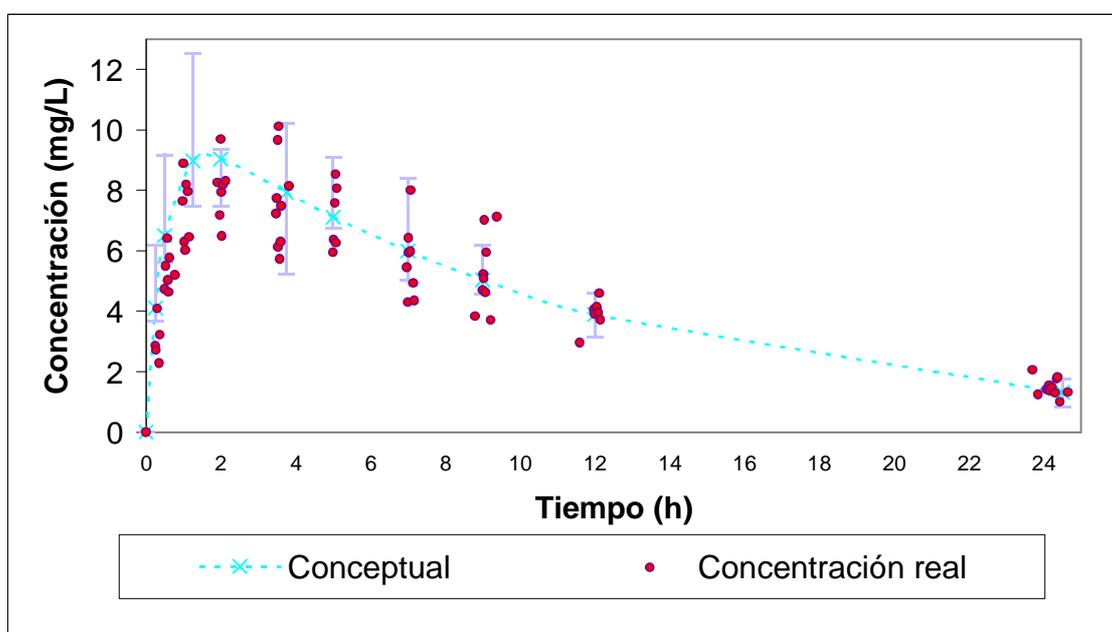
$$Cl = \exp(-3,22 + b_{1i})$$

Donde $b_{0i} \sim N(0; 0,03)$, $b_{1i} \sim N(0; 0,4)$ y $e_{ij} \sim N(0; 0,7)$.

Con el fin de simplificar la simulación se ha supuesto que todos los pares de factores aleatorios entre individuos (b_{0i} y b_{1i}) son independientes e independientes de los residuos, que a su vez son independientes e idénticamente distribuidos.

Validación del modelo estadístico/conceptual

Con el fin de validar estadísticamente el modelo estadístico/conceptual presentado, se ha representado en forma gráfica el modelo conceptual y los valores de concentración de teofilina (mg/L) reales para los 12 individuos. Se han representado también los intervalos de predicción, basados en la suposición de distribución asintótica normal, para un 95% nominal de cubrimiento, a partir de los datos reales:



Puede observarse la gran concordancia entre el modelo conceptual y los datos reales, así como que los valores de los datos reales para los diferentes tiempos se encuentran distribuidos dentro de los intervalos de confianza de la predicción del modelo conceptual estimado.

El valor estimado para $-LL$ fue de 356,5 y los valores de los parámetros del modelo, fueron "Clearance" (Cl): 0,037 [0,032;0,043], K_a 2,438 [1,875;3,169]: y K_e 0,076 [0,068;0,085].

Simulación con SAS:

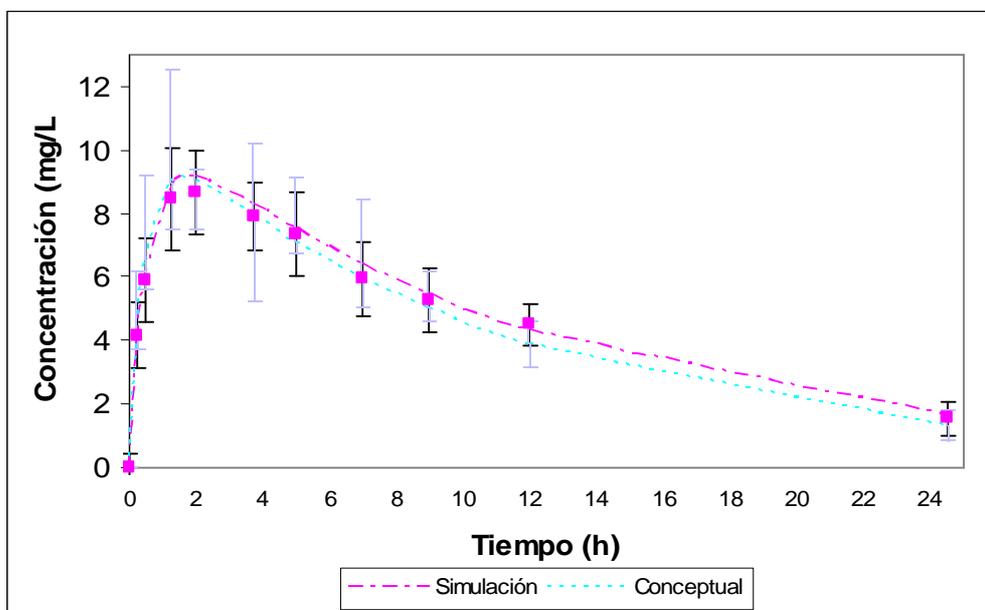
A partir del modelo conceptual anterior se ha construido manualmente el programa de simulación para realizar las simulaciones con SAS. Tras su verificación se han realizado 10 simulaciones piloto para determinar cuál era la cantidad de réplicas y entidades a simular. Estas simulaciones piloto se han basado en el parámetro K_a , que se ha observado como el más variable del modelo ($g = 0,1947 (26)$). Para una precisión del 5% y según (29), resulta una cantidad de 40 réplicas, aproximadamente.

Las 40 simulaciones se han efectuado imitando lo máximo posible las condiciones del modelo PK original (dosis, tiempos, tamaños muestrales), así como las hipótesis del modelo mixto no lineal (parámetros fijos y aleatorios, estructura de la covarianza, método de estimación de los parámetros).

Validación y verificación del modelo computacional

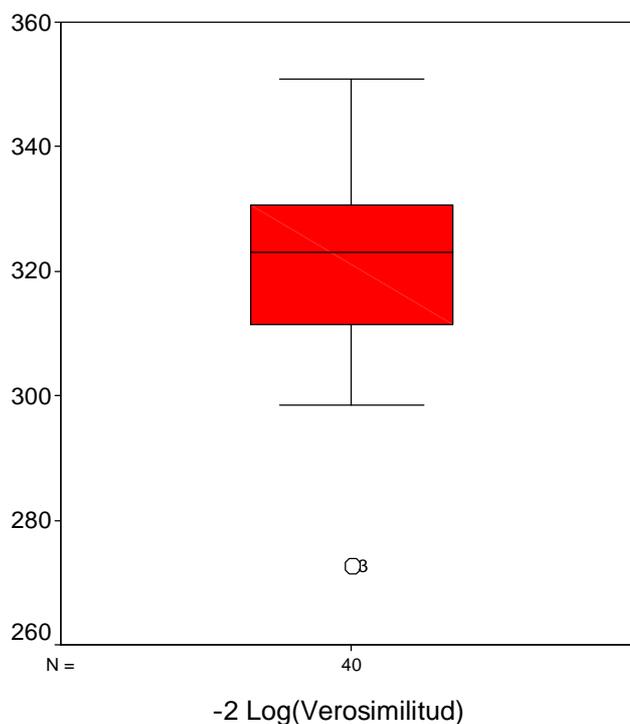
Tras la realización de las 40 réplicas de simulación, en SAS, se han estimado los parámetros K_a , K_e y Cl para cada una de ellas, así como el valor de $-LL$ según el modelo mixto no lineal en SAS (PROC NL MIXED) inicial.

En la siguiente gráfica se ha representado los resultados del modelo conceptual y del modelo computacional obtenido a partir de las simulaciones, así como los intervalos de confianza (normales asintóticos) para un 95% de recubrimiento nominal:



Puede observarse que la curva PK simulada verifica estadísticamente el modelo conceptual estimado anteriormente, ya que sus valores parecen coherentes con el comportamiento esperado por el modelo de simulación (verificación de aspecto). También puede afirmarse que los datos reales validan el modelo de simulación, ya que las variabilidades representadas por los intervalos de confianza de los valores de la concentración simulada se sitúan alrededor de los de los valores normales.

También se ha analizado la verosimilitud (-LL) de las réplicas del modelo de simulación en el modelo no lineal mixto y se ha obtenido el intervalo de confianza 321,65 [316,77; 326,53] y el siguiente gráfico de dispersión:



La variación porcentual de la verosimilitud ($-LL$) del modelo computacional con respecto a la verosimilitud del modelo conceptual se sitúa entre un 4 a un 18%, valor similar al presentado por el ensayo clínico de artritis reumatoide. En una de las réplicas se ha encontrado una variación porcentual de la verosimilitud de un 25%, caso que aparece señalado como fuera de rango en el diagrama de caja anterior.

La variación porcentual de la verosimilitud ($-LL$) inter-réplica se ha situado entre el 0 al 15%, mayor al presentado en el ejemplo de artritis reumatoide (0-5%).

Para cada réplica de simulación se han estimado los parámetros "clearance" (C), constante de absorción (K_a) y constante de eliminación (K_e). Estos valores son compatibles con los parámetros del modelo conceptual, cuyos valores estimados e intervalos de confianza son, respectivamente, 0,0395 [0,0390; 0,0400], 1,7016 [1,6184; 1,7847] y 0,0841 [0,0826; 0,0856]. Ésto verificaría el modelo computacional, aunque el parámetro K_a está ligeramente desviado del modelo conceptual (Monleón y col., 2005).

5.1.4 MODELIZACIÓN Y SIMULACIÓN DEL ENSAYO SIDA-1

A partir de los datos del ensayo clínico descrito anteriormente en el capítulo 4, realizado por el Departamento de Farmacología del Hospital Clínico de Barcelona, se construyó un primer modelo y se simularon pacientes en una primera versión del simulador modificado, MECG. Estos resultados fueron presentados por Monleón y col. (2003^a) durante el congreso de la SEIO 2003 y con una segunda versión de LeanSim en el Congreso de la Sociedad Española de Biometría 2003 (Monleón y col., 2003^b).

Características y descripción

Ensayo clínico con 155 pacientes afectados de SIDA en el Hospital Clínico de Barcelona donde el objetivo principal era comparar la eficacia de dos combinaciones de fármacos anti-retrovirales ((Nucleósido + inhibidor de proteasa: 70 pacientes) y (Nucleósidos + no nucleósidos: 71 pacientes)) para disminuir la carga viral de los pacientes durante 2 años (*Figura 13*, capítulo 4). Los tratamientos se asignaron de manera aleatoria y abierta a los pacientes y se midieron los niveles de carga viral (copias/ml) cada 3 meses (10 visitas) hasta 2 años de tiempo. La variable respuesta se transformó en logarítmica con el propósito de normalizar su comportamiento. Un aspecto destacable de estos estudios es la altísima tasa de abandonos por parte de los pacientes (80%), que suele ser frecuente en este tipo de pacientes y ensayos.

Diseño del estudio:

Diseño de medidas repetidas.

Características del modelo estadístico/conceptual y estimación de los parámetros:

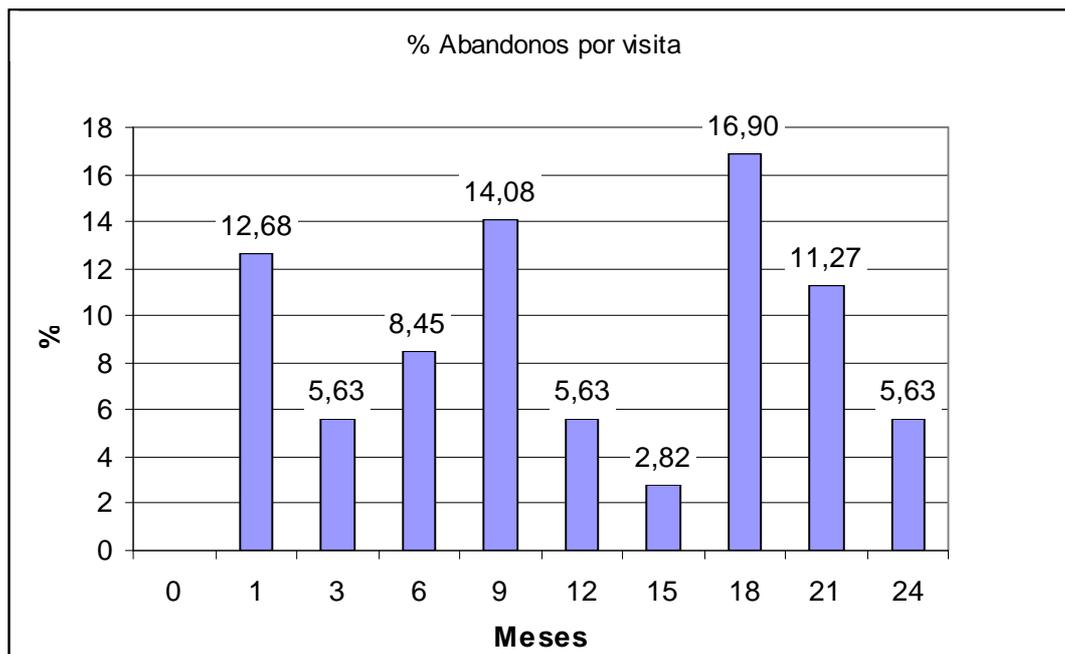
Tras analizar los datos, se consideró que el uso de modelos mixtos lineales y no lineales, era suficientemente cercano a la realidad clínica. Sus parámetros se estimaron utilizando los procedimientos PROC MIXED y NLMIXED del paquete estadístico SAS, a partir de los datos descritos anteriormente.

Los resultados del análisis estadístico de los datos reales, utilizando un análisis de la varianza para medidas repetidas, según el diseño propuesto, indican que no se detectan diferencias significativas entre tratamientos ($p = 0,5526$), que existen diferencias significativas entre visitas ($p < 0,0001$) y que no se detectan diferencias significativas en la interacción tratamientos y visitas ($p = 0,2051$). A pesar de no ser un modelo ideal si representa lo que puede suceder en la realidad clínica y el que se utiliza en la práctica.

Un análisis estadístico descriptivo reafirma la gran dificultad de estudio de estos datos, especialmente debido a su alta variabilidad y el alto porcentaje de abandonos, como puede observarse en la siguiente tabla descriptiva:

| Log CV | | | |
|---------------|--------|--------------|----------|
| TRATAMIENTO 0 | | N=71 | |
| VISITAS | N REAL | MEDIA REALES | SDV REAL |
| 0 | 71 | 11,70 | 1,46 |
| 1 | 62 | 6,83 | 1,66 |
| 3 | 58 | 5,75 | 1,87 |
| 6 | 52 | 5,79 | 2,57 |
| 9 | 42 | 5,36 | 1,84 |
| 12 | 38 | 5,29 | 2,05 |
| 15 | 36 | 5,10 | 1,91 |
| 18 | 24 | 4,84 | 1,74 |
| 21 | 16 | 4,51 | 1,66 |
| 24 | 12 | 5,56 | 3,14 |
| TRATAMIENTO 1 | | N=70 | |
| VISITAS | N REAL | MEDIA REAL | SDV REAL |
| 0 | 70 | 12,00 | 1,88 |
| 1 | 58 | 7,59 | 2,13 |
| 3 | 55 | 6,13 | 2,06 |
| 6 | 49 | 5,39 | 1,76 |
| 9 | 38 | 5,06 | 1,80 |
| 12 | 36 | 4,63 | 1,40 |
| 15 | 32 | 5,06 | 2,08 |
| 18 | 26 | 4,47 | 1,66 |
| 21 | 15 | 5,18 | 2,54 |
| 24 | 13 | 4,92 | 1,67 |

Al respecto del número de abandonos este fue de un 83% en global y en la siguiente figura se presentan el número de abandonos por visita:



En los congresos del año 2003 mencionados anteriormente se presentó un modelo de simulación con 3 parámetros aleatorios (intercept, visita y tratamiento), pero tras posteriores verificaciones y reajustes con SAS y S-Plus se ha optado por sólo utilizar 2 parámetros aleatorios y construir un modelo más parsimonioso. Se ha observado que existen diferencias en la estimación de las matrices de covarianzas y de los parámetros aleatorios (\hat{g}) entre los paquetes estadísticos S-Plus y SAS debido a los distintos algoritmos computacionales que utilizan.

El código del PROC MIXED utilizado para una primera estimación lineal de los parámetros fue:

```
PROC MIXED DATA=long_SIDA method = REml covtest cl;
  title 'Proc Mixed dades H. Clinic';
  CLASS NUM_PAC ;
  MODEL LOG_CV = VISITA TRATAM /solution cl outp = outresfin htype=1;
  random visita tratam/ subject=NUM_PAC type =fa0(2) g gcorr vcorr;
run;
```

La estimación de los parámetros ha dado como resultado el modelo

$$\log CV_{ij} = 8,2535 [7,5631;8,9430] + ((k-1) * 0,1831 [-0,2673;0,6336] + b_{1i}) + (-0,2395 [-0,2668;-0,2120] + b_{2i}) \text{ Visita}_{ij} + e_{ij}$$

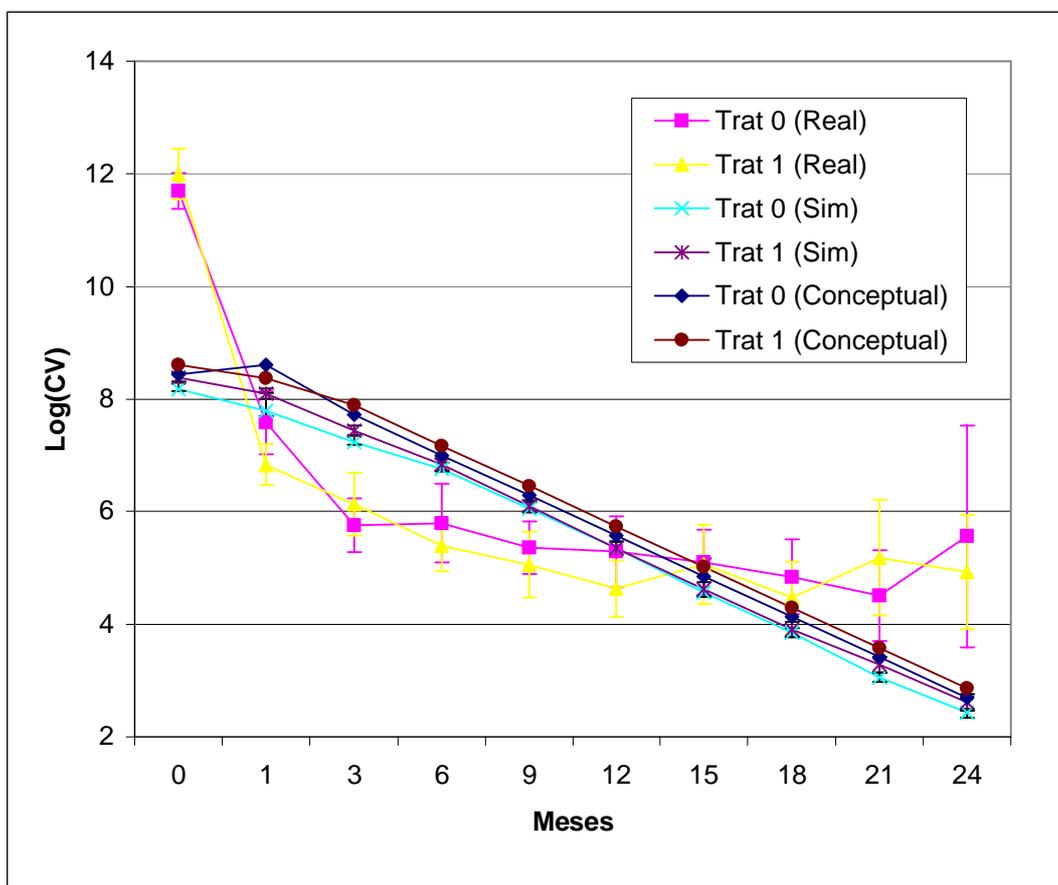
Donde $b_{1i} \sim N(0; 0,151 [0,0070;-0,6718])$, $b_{2i} \sim N(0; 0,119 [0,1480;-0,8823])$, $e_{ij} \sim N(0; 2,543 [2,4110;-2,6880])$ y $k=0,1$ representa cada tratamiento. La matriz de covarianzas Σ ha sido estimada mediante el método "First order factor analytique" que obtiene una matriz definida no negativa (SAS Institute Inc, 1992):

| | <i>Tratamiento</i> | <i>Visita</i> |
|--------------------|--------------------|---------------|
| <i>Tratamiento</i> | 0,02291 | 0,3893 |
| <i>Visita</i> | 0,3893 | 0.014313 |

Tras un análisis estadístico preliminar del modelo estadístico estimado, se observó que los residuos de los valores predichos respecto al efecto del tratamiento no fueron normales (Test de Kolmogorov $p < 0,001$).

La verosimilitud estimada del modelo (-LL) fue de 3840,1.

El modelo estadístico/conceptual anterior fue rechazado ya que aunque si que es válido para las pruebas de comparación entre tratamientos ($p > 0,05$), no se ajusta a los datos reales en las pruebas realizadas de validación de aspecto, como puede comprobarse en la siguiente gráfica:

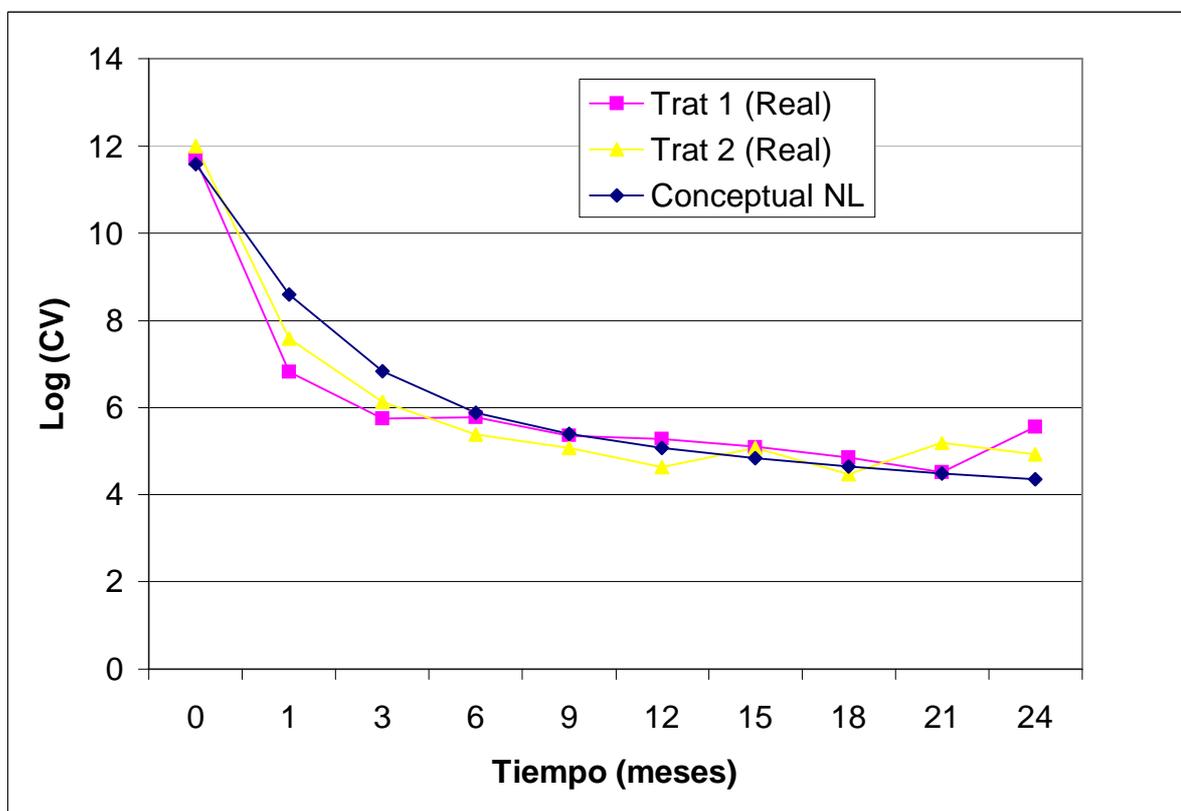


En la gráfica anterior se han indicado las medias de los efectos para cada visita de los tratamientos 0 y 1 para los valores reales, modelo conceptual y los simulados posteriormente con LeanSim en (Monleón y col., 2003^b). Se presentan también los intervalos de confianza BCa al 95% para las medias de los valores.

Para el reajuste del modelo se estudió un modelo no lineal mixto del siguiente tipo:

$$\log CV_{ij} = 9,033(Visita_{ij} + 0,5 + b_{1i})^{-0,2285} + \exp(-Visita_{ij} + b_{1i}) + ((k-1)*0,1831 + b_{2i}) + e_i$$

Este modelo empírico se desarrolló a partir de los valores de los parámetros del modelo lineal y de iteraciones gráficas realizadas mediante el programa MS Excel y su módulo de estimación de curvas. Se presenta en la siguiente gráfica:



Se puede observar la mejora del ajuste del modelo no lineal (NL) con respecto al modelo lineal, presentado anteriormente.

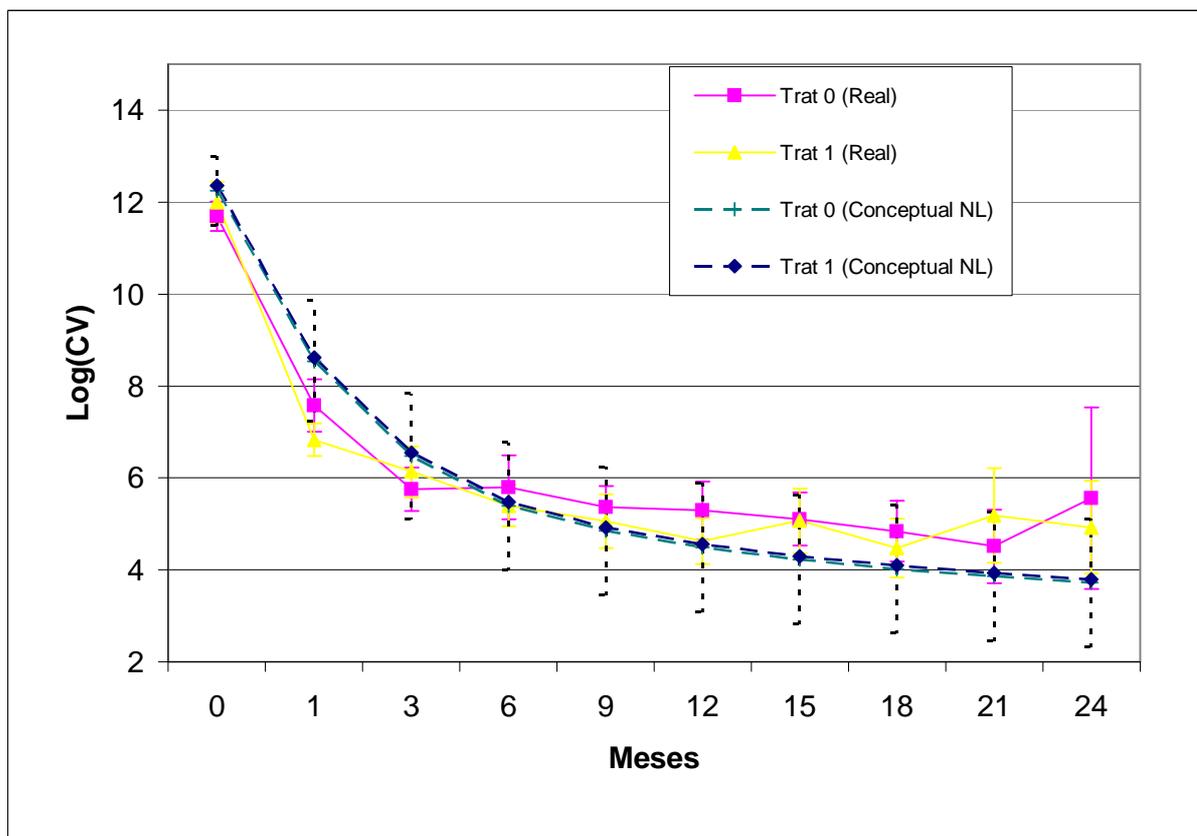
Para la estimación de los parámetros del modelo, se ha utilizado el procedimiento PROC NL MIXED de SAS:

```
proc nlmixed data=long_SIDA noad NOADSCALE method=firo;
parms s2b1=0.151 s2b2=0.019 cb12 = 0 s2 = 3.2;
LOG_CVE = (9.033*(VISITA + 0.5 + b1)**-0.2885) + exp(-VISITA + b1) +
TRATAM*0.1831 + b2);
model LOG_CV ~ normal(LOG_CVE,s2);
random b1 b2 ~ normal([0,0],[s2b1,cb12,s2b2]) subject=NUM_PAC;
predict LOG_CVE out=pred1;
run;
```

En este procedimiento se indicaron los valores de las desviaciones estándar de los parámetros aleatorios b_{1i} , b_{2i} y e_{ij} , del modelo lineal anterior, como punto de partida para su cálculo y el resultado obtenido de la estimación e parámetros fue el siguiente:

$b_{1i} \sim N(0; 0,003 [-0,038; 0,045])$, $b_{2i} \sim N(0; 1,4123 [0,7833; 2,0413])$, $e_{ij} \sim N(0; 3,2281 [2,8387; 3,6176])$ y $k=0,1$

A continuación se presenta una gráfica donde se compara el modelo no lineal estimado (Modelo conceptual) y los datos reales:



En la gráfica anterior se han indicado las medias de los efectos para cada visita de los tratamientos 0 y 1 para los valores reales y los estimados mediante el modelo conceptual no lineal mixto (NL), estimado mediante SAS. Se presentan también los intervalos de confianza normales asintóticos al 95% para la media (valores reales) y para la predicción (NL).

Puede observarse la gran concordancia entre los datos reales y el modelo estimado. Los valores de los datos reales para los diferentes tiempos se hallan dentro de los intervalos de confianza de la predicción del modelo estimado.

El valor obtenido para $-LL$ fue de 3362,1; algo menor que el obtenido en el modelo lineal mixto.

Simulación con LeanSim y SAS:

A partir del modelo conceptual anterior se han construido manualmente los programas de simulación para realizar las simulaciones con LeanSim y SAS. Se han realizado diferentes tipos y adaptaciones de este modelo en LeanSim. Hay que tener presente que este modelo ha servido de base para la validación del modelo conceptual genérico de ensayos clínicos del simulador, es por ello que ha sufrido múltiples variaciones para ser representado finalmente en los "scripts" de LeanSim y en el programa en sintaxis de SAS, que se presentan en el CD anexo de resultados y que han sido comentados durante el capítulo de metodología de simulación. Se ha optado finalmente por utilizar las simulaciones con SAS en la parte no lineal, de verificación y validación de las simulaciones por su simplicidad y la disponibilidad de herramientas estadísticas.

Tras la verificación de los programas generados se han realizado 10 simulaciones piloto para determinar cuál era la cantidad de réplicas y entidades a simular. Estas simulaciones piloto se han basado en el p-valor del factor tratamiento, ($g = 0,16877$) que para una precisión del 5% y según (29), resulta en una cantidad de 30 réplicas, aproximadamente.

Las 30 simulaciones se han efectuado imitando en lo posible las condiciones del modelo farmacocinético original (tiempos, tamaños muestrales, parámetros fijos y aleatorios, abandonos por visita) y con 141 individuos por réplica (70 en tratamiento 1 y 71 en tratamiento 2).

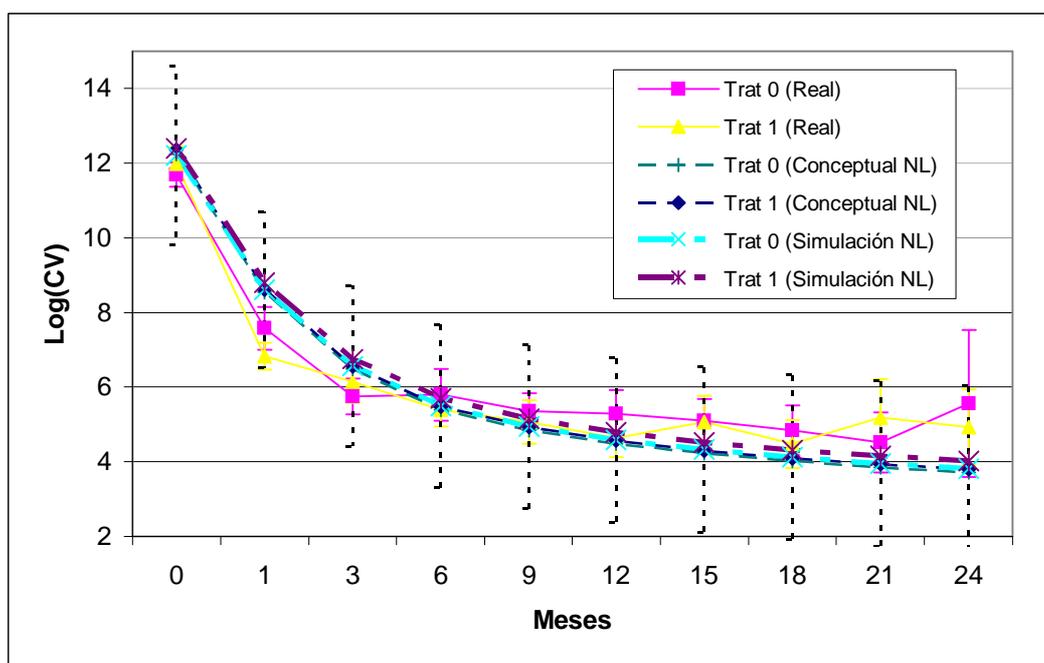
En este modelo se ha tenido en cuenta la posibilidad de abandonos, de acuerdo con los datos anteriormente indicados en los diferentes periodos de tiempo y la

variabilidad entre tiempos de visita mediante la generación de variables aleatorias normales que simulaban esta variabilidad temporal (+/- 15 días).

Validación y verificación del modelo computacional

Tras la simulación de los datos de estas 30 réplicas, se han estimado el p-valor para el factor tratamiento, así como el valor de $-2 \text{ Log Verosimilitud}$ según el modelo mixto no lineal en SAS (PROC NL MIXED) inicial.

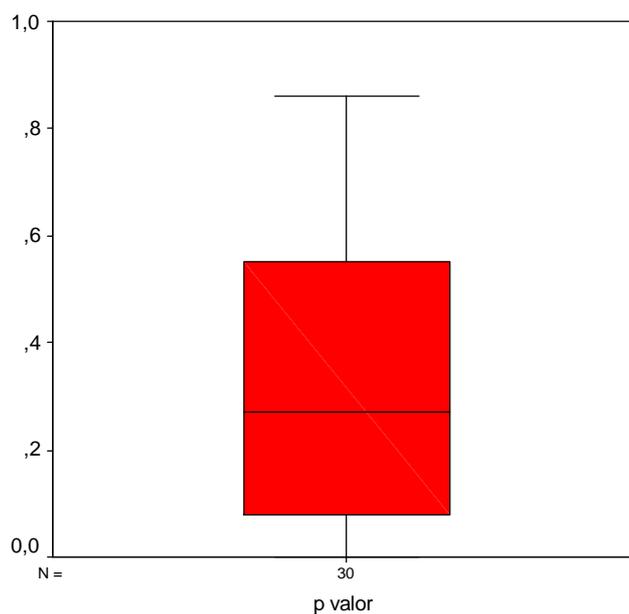
En la siguiente gráfica se ha representado el modelo estadístico/conceptual no lineal estimado a partir de los datos reales y el modelo computacional obtenido a partir de las simulaciones, así como los intervalos de confianza de la predicción (normales asintóticos) para el 95% de cubrimiento:



La curva simulada verifica 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 el modelo de simulación valida el modelo de los datos reales, ya que las

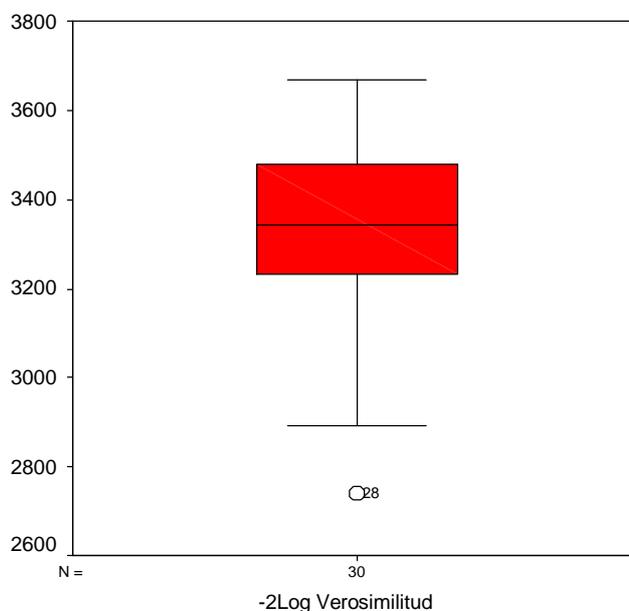
variabilidades representadas por los intervalos de confianza de los valores simulados se sitúan alrededor de las de los valores normales.

Por otro lado se ha calculado el intervalo de confianza para el 95% del p-valor del factor tratamiento: $0,3269 [0,2184; 0,4355]$. El diagrama de dispersión es el siguiente:



Puede observarse que en el modelo de simulación se obtiene un $p > 0,05$ por lo que no existen diferencias entre tratamientos, al igual que en el modelo estadístico/conceptual. Este argumento apunta a favor de la verificación del modelo computacional con respecto al modelo estadístico/conceptual.

También se ha analizado la verosimilitud (-LL) de las réplicas del modelo de simulación en el modelo no lineal mixto y se ha obtenido el intervalo de confianza $3311,28 [3234,30; 3388,26]$ y el siguiente gráfico de dispersión:



La variación porcentual de la verosimilitud del modelo computacional con respecto a la verosimilitud del modelo conceptual estimado (PVMCBV) se sitúa entre un 0,5 a un 18%, valor compatible con el presentado en el de la validación del ensayo clínico de la artritis reumatoide. El valor correspondiente a una verosimilitud del 18% está señalado en el gráfico de dispersión como fuera de rango, ya que los considerados normales van del 0,5% a un 14%.

La variación porcentual de la verosimilitud inter-réplica se ha situado entre el 0 al 17%, mayor al presentado en el ejemplo de artritis reumatoide (0-5%).

Debe tenerse en cuenta que la variabilidad de los datos de la carga viral de los pacientes, y el hecho de que hayan abandonado el 80% de los pacientes, contribuye también en gran medida a la dificultad de mejorar la validez del modelo para este estudio, aunque si permite estudiar las dificultades que plantean los ensayos clínicos reales.

Los resultados de las simulaciones descritas en este capítulo 5, y especialmente la del ensayo clínico SIDA 1, permitieron optimizar el simulador inicial MECCG. Estos resultados se presentaron durante el congreso ISPOR 2003 (Monleón y col., 2003^b) y el congreso COMSTAT (Monleón y col., 2004).

5.1.5 OTROS ESTUDIOS Y ENSAYOS CLÍNICOS CONTEMPLADOS

Se han estudiado 4 ensayos clínicos realizados por Laboratorios Doctor Esteve y ensayos reportados en la bibliografía consultada. Aunque no se describen aquí los resultados obtenidos tras su análisis, estos estudios han contribuido a adquirir experiencia en la mejora de la modelización de los ensayos clínicos, así como en su simulación, validación y verificación.

Abbas en su tesis doctoral, presentada en 2004, ha estudiado datos de un ensayo clínico de SIDA del Hospital Germans Trias i Pujol (Can Ruti) que ha permitido profundizar en el estudio de la modelización de ensayos clínicos y en la comprensión de su funcionamiento. Este estudio de simulación se basa en la variación porcentual de la cifra de triglicéridos en 38 pacientes con dieta hipolipemiente y Pravastatina (Abbas y col., 2003).